

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-1472

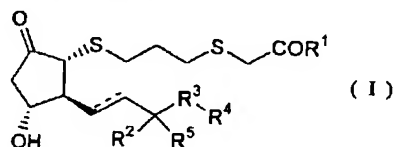
(P2000-1472A)

(43) 公開日 平成12年1月7日 (2000.1.7)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 C 405/00	5 0 4	C 0 7 C 405/00	5 0 4 A 5 0 4 M 5 0 4 T 6 0 1 K 6 0 9 F
A 6 1 P 1/16 9/10		A 6 1 K 31/00	
審査請求 未請求 請求項の数20 O L (全 53 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-107367	(71) 出願人	000185983 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
(22) 出願日	平成11年4月15日 (1999.4.15)	(72) 発明者	丸山 透 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内
(31) 優先権主張番号	特願平10-122836	(72) 発明者	大内田 修一 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社水無瀬総合研究所内
(32) 優先日	平成10年4月16日 (1998.4.16)	(74) 代理人	100081086 弁理士 大家 邦久 (外1名)
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、それらの製造方法およびそれらを有効成分として含有する  
 (57) 【要約】 薬剤  
 【構成】 (1) 一般式 (I) で示される 3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物である 8-エピ体との混合物、その非毒性塩及びそのシクロデキストリン包接化合物、(2) 前記誘導体、その平衡化合物である 8-エピ体との混合物、その非毒性塩及びそのシクロデキストリン包接化合物の製造方法、並びに (3) 前記誘導体、その平衡化合物である 8-エピ体との混合物、その非毒性塩及びそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤 (一般式 (I) 中の記号の意味は明細書に記載の通り)。

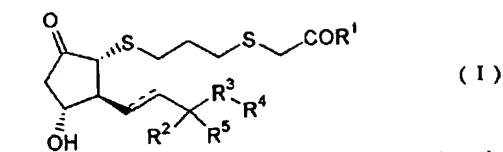


【効果】 一般式 (I) で示される化合物は、PGE<sub>2</sub> 受容体 (特に、サブタイプ EP<sub>4</sub>) に対する結合が強い  
 ため免疫疾患 (自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応  
 等)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

【化1】



(式中、R¹は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシまたは式

【化2】 NR⁶R⁷

(式中、R⁶、R⁷は独立して、水素原子またはC1～6アルキルを表わす。)で示される基を表わし; R²は水素原子またはヒドロキシを表わし; R³は単結合またはC1～6アルキレンを表わし; R⁴は、(i) 1～3個のC1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニル、(ii) フェニルオキシまたはC3～7シクロアルキルオキシ、(iii) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、(iv) 1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C3～7シクロアルキルまたはC3～7シクロアルキルオキシ:

C1～6アルキル、  
C2～6アルケニル、  
C2～6アルキニル、  
C1～6アルキルオキシ、  
C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、  
C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、  
C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、  
1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、  
1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、  
C1～6アルキルチオ、  
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、  
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、  
C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、  
C1～6アルキルスルフォニル、  
ハロゲン、  
トリハロメチル、  
シアノ、  
ニトロ、  
アミノ、  
ヒドロキシ、  
C3～7シクロアルキル、  
C3～7シクロアルキルオキシ、  
C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、  
C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、

フェニル、  
フェニルオキシ、  
フェニル-C1～6アルキル、  
フェニル-C2～6アルケニル、  
フェニル-C2～6アルキニル、  
フェニルオキシ-C1～6アルキル、  
フェニルオキシ-C2～6アルケニル、  
フェニルオキシ-C2～6アルキニル、  
フリル、  
フリルオキシ、  
フリル-C1～6アルキル、  
フリルオキシ-C1～6アルキル、  
チエニル、  
チエニルオキシ、  
チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル (上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。); または (v) 1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ:  
C1～6アルキル、  
C2～6アルケニル、  
C2～6アルキニル、  
C1～6アルキルオキシ、  
C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、  
C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、  
C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、  
1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、  
1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、  
C1～6アルキルチオ、  
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、  
C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、  
C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、  
C1～6アルキルスルフォニル、  
ハロゲン、  
トリハロメチル、  
シアノ、  
ニトロ、  
アミノ、  
ヒドロキシ、  
C3～7シクロアルキル、  
C3～7シクロアルキルオキシ、  
C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、  
C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、  
フェニル、

フェニルオキシ、  
 フェニル-C 1～6アルキル、  
 フェニル-C 2～6アルケニル、  
 フェニル-C 2～6アルキニル、  
 フェニルオキシ-C 1～6アルキル、  
 フェニルオキシ-C 2～6アルケニル、  
 フェニルオキシ-C 2～6アルキニル、  
 フリル、  
 フリルオキシ、  
 フリル-C 1～6アルキル、  
 フリルオキシ-C 1～6アルキル、  
 チエニル、  
 チエニルオキシ、  
 チエニル-C 1～6アルキル、またはチエニルオキシ-  
 C 1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニ  
 ル、シクロアルキルは、1～3個のC 1～6アルキル、  
 C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C  
 1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、  
 アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わ  
 し；R<sup>6</sup>は水素原子またはC 1～6アルキルを表わし；  
 記号  
 【化3】

は、二重結合または単結合を表わす。ただし、R<sup>2</sup>が水  
 素原子であるとき、R<sup>3</sup>が表わすC 1～6アルキレンは  
 1個のヒドロキシで置換されていてもよい。）で示され  
 る3，7-ジチアプロスタン酸誘導体、その平衡化合物  
 である8-エビ体との混合物、その非毒性塩、またはそ  
 のシクロデキストリン包接化合物。

【請求項2】 R<sup>1</sup>がヒドロキシである請求項1記載の  
 化合物。

【請求項3】 R<sup>1</sup>がC 1～6アルコキシである請求項  
 1記載の化合物。

【請求項4】 R<sup>1</sup>が、式

【化4】NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>

（式中、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は請求項1記載と同じ意味を表わ  
 す。）で示される基である請求項1記載の化合物。

【請求項5】 R<sup>4</sup>が、(i) 1～3個のC 1～6アル  
 キルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC 1～  
 8アルキル、C 2～8アルケニルまたはC 2～8アルキ  
 ニルである請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R<sup>4</sup>が、(ii) フェニルオキシまたはC  
 3～7シクロアルキルオキシである請求項1記載の化  
 合物。

【請求項7】 R<sup>4</sup>が、(iii) フリル、フリルオキシ、  
 チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキ  
 シ、フタラニルまたはフタラニルオキシである請求項1  
 記載の化合物。

【請求項8】 R<sup>4</sup>が、(iv) 1～3個の以下の基で置

換されているフェニル、フェニルオキシ、C 3～7シク  
 ロアルキルまたはC 3～7シクロアルキルオキシ：C 1  
 ～6アルキル、  
 C 2～6アルケニル、  
 C 2～6アルキニル、  
 C 1～6アルキルオキシ、  
 C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキル、  
 C 1～6アルキルオキシ-C 1～6アルキルオキシ、  
 C 2～6アルケニルオキシ-C 1～6アルキル、  
 1～3個のヒドロキシで置換されているC 1～6アルキ  
 ル、  
 1～3個のハロゲン原子で置換されているC 1～6アル  
 キル、  
 C 1～6アルキルチオ、  
 C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキル、  
 C 1～6アルキルチオ-C 1～6アルキルオキシ、  
 C 2～6アルケニルチオ-C 1～6アルキル、  
 C 1～6アルキルスルフォニル、  
 ハロゲン、  
 トリハロメチル、  
 シアノ、  
 ニトロ、  
 アミノ、  
 ヒドロキシ、  
 C 3～7シクロアルキル、  
 C 3～7シクロアルキルオキシ、  
 C 3～7シクロアルキル-C 1～6アルキル、  
 C 3～7シクロアルキルオキシ-C 1～6アルキル、  
 フェニル、  
 フェニルオキシ、  
 フェニル-C 1～6アルキル、  
 フェニル-C 2～6アルケニル、  
 フェニル-C 2～6アルキニル、  
 フェニルオキシ-C 1～6アルキル、  
 フェニルオキシ-C 2～6アルケニル、  
 フェニルオキシ-C 2～6アルキニル、  
 フリル、  
 フリルオキシ、  
 フリル-C 1～6アルキル、  
 フリルオキシ-C 1～6アルキル、  
 チエニル、  
 チエニルオキシ、  
 チエニル-C 1～6アルキル、またはチエニルオキシ-  
 C 1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニ  
 ル、シクロアルキルは、1～3個のC 1～6アルキル、  
 C 1～6アルキルオキシ、C 1～6アルキルオキシ-C  
 1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、  
 アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）である  
 請求項1記載の化合物。  
 【請求項9】 R<sup>4</sup>が、(v) 1～3個の以下の基で置

換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：C1～6アルキル、  
 C2～6アルケニル、  
 C2～6アルキニル、  
 C1～6アルキルオキシ、  
 C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、  
 C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、  
 C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、  
 1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、  
 1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、  
 C1～6アルキルチオ、  
 C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、  
 C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、  
 C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、  
 C1～6アルキルスルフォニル、  
 ハロゲン、  
 トリハロメチル、  
 シアノ、  
 ニトロ、  
 アミノ、  
 ヒドロキシ、  
 C3～7シクロアルキル、  
 C3～7シクロアルキルオキシ、  
 C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、  
 C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、  
 フェニル、  
 フェニルオキシ、  
 フェニル-C1～6アルキル、  
 フェニル-C2～6アルケニル、  
 フェニル-C2～6アルキニル、  
 フェニルオキシ-C1～6アルキル、  
 フェニルオキシ-C2～6アルケニル、  
 フェニルオキシ-C2～6アルキニル、  
 フリル、  
 フリルオキシ、  
 フリル-C1～6アルキル、  
 フリルオキシ-C1～6アルキル、  
 チエニル、  
 チエニルオキシ、  
 チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）である請求項1記載の化合物。

【請求項10】 化合物が、(1) 11 $\alpha$ 、15-ジヒ

ドロキシ-9-オキソ-20-メトキシ-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸または(2) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-19-メトキシ-20-ノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそれらのメチルエステルである請求項1または5記載の化合物。

【請求項11】 化合物が、11 $\alpha$ 、15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-フェニルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそのメチルエステルである請求項1または6記載の化合物。

【請求項12】 化合物が、(1) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-チエニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(2) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-チエニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(3) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-ナフチル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸または(4) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-フタラニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはそれらのメチルエステルである請求項1または7記載の化合物。

【請求項13】 化合物が、(1) 11 $\alpha$ 、15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(2) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(3) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(4) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(5) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(6) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(7) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(8) 11 $\alpha$ 、15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル-3, 7-ジチアプロスト-1



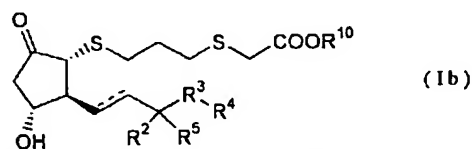
-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-イソプロピル  
 オキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-  
 テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン  
 酸、(41) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-  
 16-[3-(2-フルオロエチル)フェニル]-17,  
 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプ  
 ロスト-13E-エン酸、(42) 11 $\alpha$ , 15-ジヒ  
 ドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-チエニル)フ  
 ェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3,  
 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(43) 11 $\alpha$ ,  
 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(1-  
 プロピニル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テ  
 トラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、  
 (44) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16  
 -(3-ベンジルフェニル)-17, 18, 19, 20  
 -テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン  
 酸、(45) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-  
 16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17,  
 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプ  
 ロスト-13E-エン酸、(46) 11 $\alpha$ , 15-ジヒ  
 ドロキシ-9-オキソ-16-(3-シアノフェニル)-  
 17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチア  
 プロスト-13E-エン酸、(47) 11 $\alpha$ , 15-ジヒ  
 ドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロピルオキシメ  
 チルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノ  
 ール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(48) 1  
 1 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-  
 フェニルエチニルフェニル)-17, 18, 19, 20  
 -テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン  
 酸、(49) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-  
 16-(4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19,  
 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13  
 E-エン酸、(50) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-  
 オキソ-16-(3-ヒドロキシフェニル)-17, 18,  
 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト  
 -13E-エン酸、(51) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ  
 -9-オキソ-16-(3-ビニルフェニル)-17,  
 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロ  
 スト-13E-エン酸、(52) 11 $\alpha$ , 15-ジヒ  
 ドロキシ-9-オキソ-16-[3-(3-メトキシプロピ  
 ル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノ  
 ール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(53) 1  
 1 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-  
 メトキシ-5-メトキシメチルフェニル)-17, 1  
 8, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロ  
 スト-13E-エン酸、(54) 11 $\alpha$ , 15-ジヒ  
 ドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-メトキシプロピ  
 ル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノ  
 ール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(55) 11  
 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メ

トキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テ  
 トラノール-3, 7-ジチアプロスタン酸、(56) 11  
 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メ  
 チル-5-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 1  
 9, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13  
 E-エン酸、(57) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-  
 オキソ-16-[3-(2-プロペニルオキシメチル)  
 フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノ  
 ール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(58) 11  
 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-シ  
 クロヘキシルオキシメチルフェニル)-17, 18, 1  
 9, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13  
 E-エン酸、(59) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-  
 オキソ-16-メチル-16-(3-メトキシメチルフ  
 ェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3,  
 7-ジチアプロスト-13E-エン酸、(60) 11 $\alpha$ ,  
 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-  
 エトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20  
 -テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン  
 酸、(61) 11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-  
 16-(3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17,  
 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプ  
 ロスト-13E-エン酸または(62) 11 $\alpha$ , 15-ジ  
 ヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチ  
 ル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20  
 -テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン  
 酸またはそれらのメチルエステルである請求項1または  
 8記載の化合物。

【請求項14】 化合物が、11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキ  
 シ-9-オキソ-16-(5-メトキシメチルチオフェ  
 ン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノ  
 ール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸またはその  
 メチルエステルである請求項1または9記載の化合物。

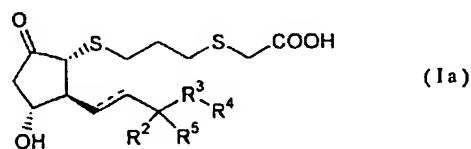
【請求項15】 一般式 (Ib)

【化5】



(式中、R<sup>10</sup>はC1~6アルキル基を表わし、その他の  
 記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化  
 合物を酵素を用いた加水分解反応に付すことを特徴とする  
 一般式 (Ia)

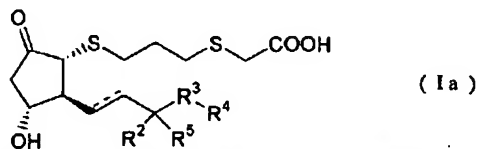
【化6】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物の製造方法。

【請求項16】 一般式 (Ia)

【化7】

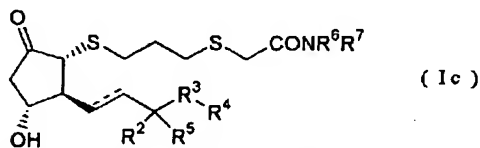


(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式 (III)

【化8】  $\text{HNR}^6\text{R}^7$

(式中、すべての記号は請求項1と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことを特徴とする一般式 (Ic)

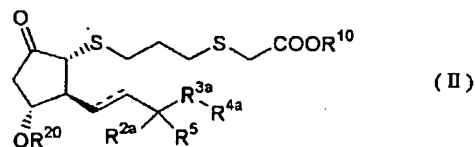
【化9】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物の製造方法。

【請求項17】 一般式 (II)

【化10】



(式中、 $\text{R}^{10}$ はC1～6アルキルを表わし； $\text{R}^{2a}$ は水素原子、または酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシを表わし； $\text{R}^{20}$ は酸性条件で脱離する保護基を表わし； $\text{R}^{3a}$ は単結合またはC1～6アルキレンを表わし； $\text{R}^{4a}$ は、(i) 1～3個のC1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニル；

(ii) フェニルオキシまたはC3～7シクロアルキルオキシ；(iii) フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ；(iv) 1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C3～7シクロアルキルまたはC3～7シクロアルキルオキシ：C1～6アルキル、

C2～6アルケニル、

C2～6アルキニル、

C1～6アルキルオキシ、

C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、

C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、

酸性条件で脱離する保護基で保護された1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、

1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、

C1～6アルキルチオ、

C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、

C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルスルフォニル、

ハロゲン、

トリハロメチル、

シアノ、

ニトロ、

酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、

酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、

C3～7シクロアルキル、

C3～7シクロアルキルオキシ、

C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、

C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、

フェニル、

フェニルオキシ、

フェニル-C1～6アルキル、

フェニル-C2～6アルケニル、

フェニル-C2～6アルキニル、

フェニルオキシ-C1～6アルキル、

フェニルオキシ-C2～6アルケニル、

フェニルオキシ-C2～6アルキニル、

フリル、

フリルオキシ、

フリル-C1～6アルキル、

フリルオキシ-C1～6アルキル、

チエニル、

チエニルオキシ、

チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-

C1～6アルキル (上記のフェニル、フリル、チエニル、

シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、

C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C

1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、

酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条

件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換され

ていてもよい。)；または(v) 1～3個の以下の基で

置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエ

ニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルま

たはフタラニルオキシ：C1～6アルキル、

C2～6アルケニル、

C2～6アルキニル、

C1～6アルキルオキシ、

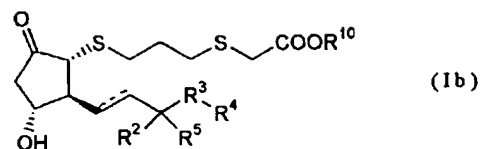
C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、

C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、

C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、

酸性条件で脱離する保護基で保護された1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、  
 1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、  
 C1～6アルキルチオ、  
 C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、  
 C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、  
 C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、  
 C1～6アルキルスルフォニル、  
 ハロゲン、  
 トリハロメチル、  
 シアノ、  
 ニトロ、  
 酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、  
 酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、  
 C3～7シクロアルキル、  
 C3～7シクロアルキルオキシ、  
 C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、  
 C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、  
 フェニル、  
 フェニルオキシ、  
 フェニル-C1～6アルキル、  
 フェニル-C2～6アルケニル、  
 フェニル-C2～6アルキニル、  
 フェニルオキシ-C1～6アルキル、  
 フェニルオキシ-C2～6アルケニル、  
 フェニルオキシ-C2～6アルキニル、  
 フリル、  
 フリルオキシ、  
 フリル-C1～6アルキル、  
 フリルオキシ-C1～6アルキル、  
 チエニル、  
 チエニルオキシ、  
 チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし、その他の記号は請求項1と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>2a</sup>が水素原子であるとき、R<sup>3a</sup>が表わすC1～6アルキレンは酸性条件で脱離する保護基で保護された1個のヒドロキシで置換されていてもよい。）で示される化合物を酸性条件下、加水分解反応に付すことを特徴とする一般式 (Ib)

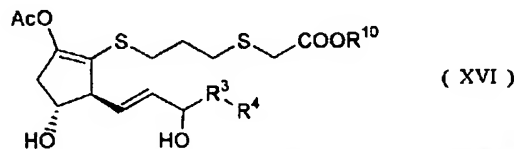
#### 【化11】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物の製造方法。

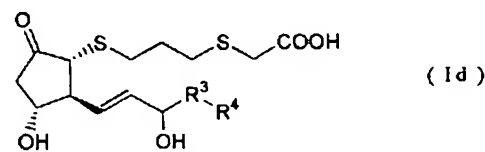
【請求項18】 一般式 (XVI)

#### 【化12】



(式中、Acはアセチル基を表わし、その記号は請求項1と同じ意味を表わす。) で示される化合物を酵素を用いた加水分解反応に付すことを特徴とする一般式 (Id)

#### 【化13】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物の製造方法。

【請求項19】 請求項1に記載の一般式 (I) で示される3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する薬剤。

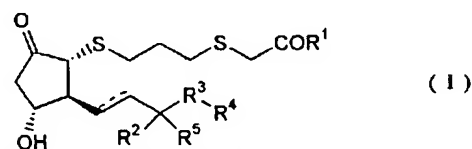
【請求項20】 請求項1に記載の一般式 (I) で示される3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物を有効成分として含有する免疫疾患、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、睡眠異常の予防および/または治療剤。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体に関する。さらに詳しくは、(1)一般式 (I)

#### 【化14】



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体、その平衡



化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物、(2)それらの製造方法および(3)それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

#### 【0002】

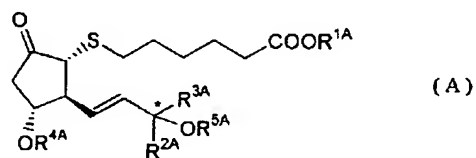
【従来の技術】プロスタグランジン $E_2$  ( $PG E_2$ と略記する。)は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、睡眠促進作用(覚醒作用と睡眠促進作用は $PG E_2$ の作用部位により変わる。)、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。近年の研究の中で、 $PG E_2$ 受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、 $EP1$ 、 $EP2$ 、 $EP3$ 、 $EP4$ と呼ばれている(Negishi M. et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling 12, 379-391 (1995))。本発明者らは、これらの受容体にそれぞれ特異的に結合する化合物を見出すべく、研究を行った結果、本発明化合物が $EP4$ に強く結合することを見出し、本発明を完成した。

【0003】一般式(1)で示される本発明化合物は、サブタイプ $EP4$ に対する結合が強いため、免疫疾患(ALS、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性間接リウマチ、全身性エリマトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、睡眠異常などに対する予防および/または治療に有用である。一般式(1)で示される本発明化合物のうち、その他のサブタイプに対し結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

【0004】一方、 $PG$ の7位を硫黄原子に換える化学修飾が行われた化合物は、数多く知られている。例えば、以下の特許出願が挙げられる。特開昭57-108065号には、下記の化合物が血小板凝集阻止剤として有用である旨の開示がある。

一般式(A)

#### 【化15】



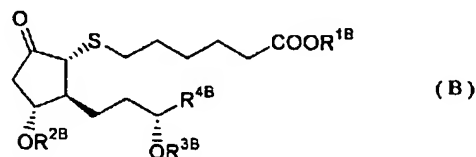
(式中、 $R^{1A}$ は水素原子、低級アルキル基、または薬理的に許容しうる陽イオンを表わし、 $R^{2A}$ は水素原子またはメチル基を表わし、 $R^{3A}$ は炭素数5~7のアルキル基もしくはシクロアルキル基を表わし、 $R^{4A}$ および $R^{5A}$ は、水素原子またはヒドロキシの保護基を表わす。記号

\*は不斉炭素原子を表わし、その立体配置は $\alpha$ 配置または $\beta$ 配置あるいは両者の任意の割合の混合物である。)で示される7-チアプロスタグランジン誘導体。

【0005】特開昭58-148857号には、下記の化合物が血小板凝集阻止剤として有用である旨の開示がある。

一般式(B)

#### 【化16】

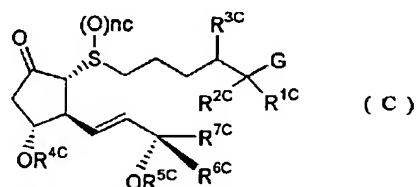


【0006】(式中、 $R^{1B}$ は水素原子またはC1~10のアルキル基、5~6員の脂環式基、フェニル基であり、 $R^{2B}$ および $R^{3B}$ は同一もしくは異なり、水素原子またはトリ(C1~C8)炭化水素-シリル基、ヒドロキシの酸素原子と共にアセタール結合を形成する基であり、 $R^{4B}$ はC3~C8のアルキル基または5~6員の脂環式基を表わす。)で示される7-チアプロスタグランジン誘導体。

【0007】特開昭58-110562号には、下記の化合物が血管作動を制御する旨の開示がある。

一般式(C)

#### 【化17】



【0008】(式中、 $G$ は $-COOR^{8C}$ 、 $-CONR^{9C}$ 、 $R^{10C}$ または $-CH_2OR^{11C}$ であり、 $R^{8C}$ は水素原子、C1~10アルキル基、置換もしくは非置換のフェニル基、置換もしくは非置換の脂環式基、置換もしくは非置換のフェニル(C1~C3)アルキル基または一当量のカチオンであり、 $R^{9C}$ および $R^{10C}$ は同一もしくは異なり、水素原子、C1~C10アルキル基、置換もしくは非置換のC5~C8の脂環式基、置換もしくは非置換のフェニル基、または置換もしくは非置換のフェニル(C1~C3)アルキル基である。または $R^{9C}$ と $R^{10C}$ はそれらが結合している窒素原子と一緒に更にヘテロ原子を含有していてもよい5~6員の置換または非置換の環を形成していてもよい。 $R^{11C}$ は水素原子、C1~C6のアルキル基、置換または非置換のC2~C7のアシル基またはトリ(C1~C6)炭化水素-シリル基またはヒドロキシの酸素原子と共にアセタール結合を形成する基であり、 $R^{1C}$ と $R^{2C}$ は同一もしくは異なり、水素原子、ハロゲン原子、メチルまたはエチル基であり、 $R^{3C}$ は水素原子であるか、または $R^{1C}$ と一緒に単

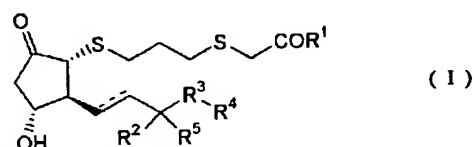
結合を形成していてもよく； $R^{4c}$ と $R^{5c}$ は同一もしくは異なり、水素原子またはトリ（C1～C6）炭化水素—シリル基、ヒドロキシの酸素原子と共にアセタール結合を形成する基である。 $R^{6c}$ は水素原子、メチル基または保護されていてもよいエチニル基であり； $R^{7c}$ はC3～C8のアルキル基または置換もしくは非置換の5～6員の脂環式基である。 $n$ は0または1を表わす。）で示される7-チアプロスタグランジン誘導体。

【0009】一般式（A）および（B）で示される化合物を記載した先行技術には、その目的が血小板凝集抑制であること、PG骨格の7位の炭素原子を硫黄原子に置き換えることにより代謝されにくくなることが記載されている。同様に、一般式（C）で示される化合物を記載した先行技術は、その目的は血管作動の制御であることが記載されている。

【0010】

【発明の開示】本発明は、（1）一般式

【化18】



（式中、 $R^1$ は、ヒドロキシ、C1～6アルキルオキシまたは式：

【化19】 $NR^6R^7$

（式中、 $R^6$ 、 $R^7$ は独立して、水素原子またはC1～6アルキルを表わす。）で示される基を表わし； $R^2$ は水素原子またはヒドロキシを表わし； $R^3$ は単結合またはC1～6アルキレンを表わし； $R^4$ は、（i）1～3個のC1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニル、（ii）フェニルオキシまたはC3～7シクロアルキルオキシ、（iii）フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、（iv）1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C3～7シクロアルキルまたはC3～7シクロアルキルオキシ：C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ—C1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ—C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルオキシ—C1～6アルキル、1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルチオ—C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ—C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルチオ—C1～6アルキル、C1～6アルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C3～7シクロア

ルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル—C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ—C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル—C1～6アルキル、フェニル—C2～6アルケニル、フェニル—C2～6アルキニル、フェニルオキシ—C1～6アルキル、フェニルオキシ—C2～6アルケニル、フェニルオキシ—C2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル—C1～6アルキル、フリルオキシ—C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル—C1～6アルキル、またはチエニルオキシ—C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ—C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）；または（v）1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ—C1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ—C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルオキシ—C1～6アルキル、1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルチオ—C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ—C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルチオ—C1～6アルキル、C1～6アルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、C3～7シクロアルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル—C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ—C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル—C1～6アルキル、フェニル—C2～6アルケニル、フェニル—C2～6アルキニル、フェニルオキシ—C1～6アルキル、フェニルオキシ—C2～6アルケニル、フェニルオキシ—C2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル—C1～6アルキル、フリルオキシ—C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル—C1～6アルキル、またはチエニルオキシ—C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ—C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、アミノ、ヒドロキシで置換されていてもよい。）を表わし； $R^5$ は水素原子またはC1～6アルキルを表わし；記号

【化20】

は、二重結合または単結合を表わす。ただし、 $R^2$ が水

素原子であるとき、 $R^3$ が表わすC 1～6アルキレンは1個のヒドロキシで置換されているもよい。)で示される3, 7-ジチアプロスタノ酸誘導体、その平衡化合物である8-エピ体との混合物、その非毒性塩、またはそのシクロデキストリン包接化合物、(2)それらの製造方法、および(3)それらを有効成分として含有する薬剤に関する。

【0011】一般式(1)中、 $R^4$ 中のC 1～8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびこれらの異性体を意味する。一般式(1)中、 $R^1$ および $R^4$ 中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および後記の $R^{10}$ が表わすC 1～6アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびこれらの異性体を意味する。一般式(1)中、 $R^4$ 中のC 2～8アルケニルとは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(1)中、 $R^4$ 中のC 2～6アルケニルとは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(1)中、 $R^4$ 中のC 2～8アルキニルとは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(1)中、 $R^4$ 中のC 2～6アルキニルとはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル基およびこれらの異性体を意味する。一般式(1)中、 $R^3$ が表わすC 1～6アルキレンとは、メチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレンおよびこれらの異性体を意味する。一般式(1)中、 $R^4$ 中のC 3～7シクロアルキルとは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基を意味する。一般式(1)中、 $R^4$ 中のハロゲン、トリハロメチル中のハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

【0012】本明細書においては、当業者にとって明らかなように記号

【化21】

は二重結合または単結合であることを表わし、特に断わらない限り、

【化22】

は紙面の手前に結合していることを表わし、

【化23】

は紙面の向こう側に結合していることを表わし、

【化24】

または

【化25】

はこれらの混合物またはどちらでもよいことを表わす。

【0013】本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル基、アルキレン基には直鎖のものおよび分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体(E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体(R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学異性体(D、L、d、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体(高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

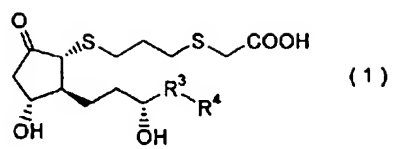
【0014】本発明化合物中、 $R^2$ がヒドロキシを表わす化合物においては、プロスタグランジンの天然型である $\alpha$ -配置が好ましい。また、本発明化合物は、8位が $\alpha$ であるが、当業者にとって明かなように、これらの8 $\alpha$ の化合物は、8 $\beta$ 化合物(8-エピ体)と平衡関係にある。そのため、一般式(1)で示される化合物は、8 $\alpha$ 化合物とそのアイソマーである8 $\beta$ 化合物の混合物を示している。

【0015】一般式(1)で示される本発明化合物中、好ましい化合物としては、実施例に記載した化合物および以下の表1～7に示す化合物と相当するエステルおよびアミドが挙げられる。表中、Meはメチル基を表わす。

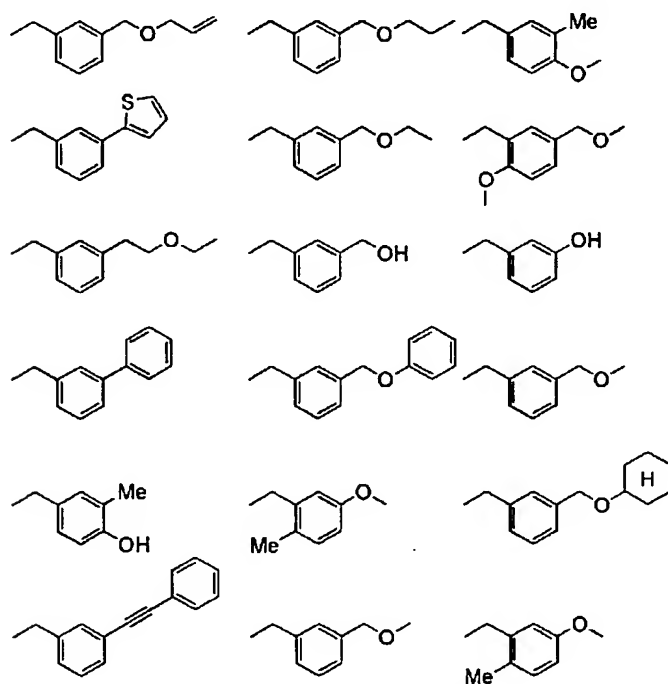
【0016】

【表1】

表 1



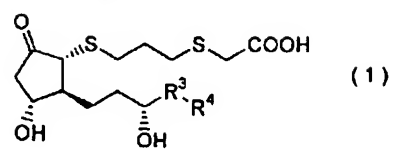
$-R^3-R^4$



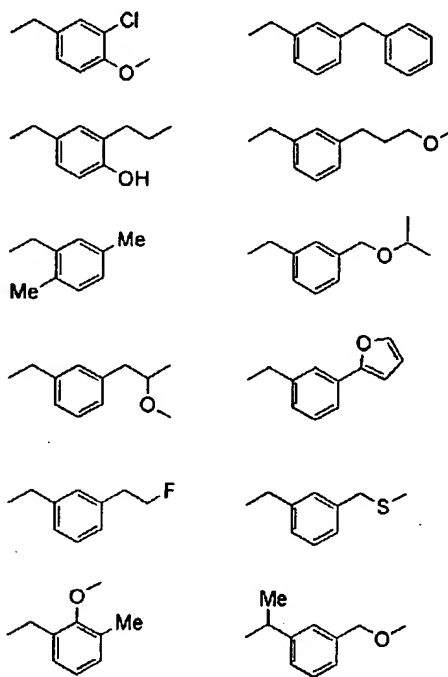
【0017】

【表2】

表1 (つづき)



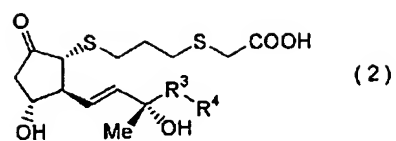
$-R^3-R^4$



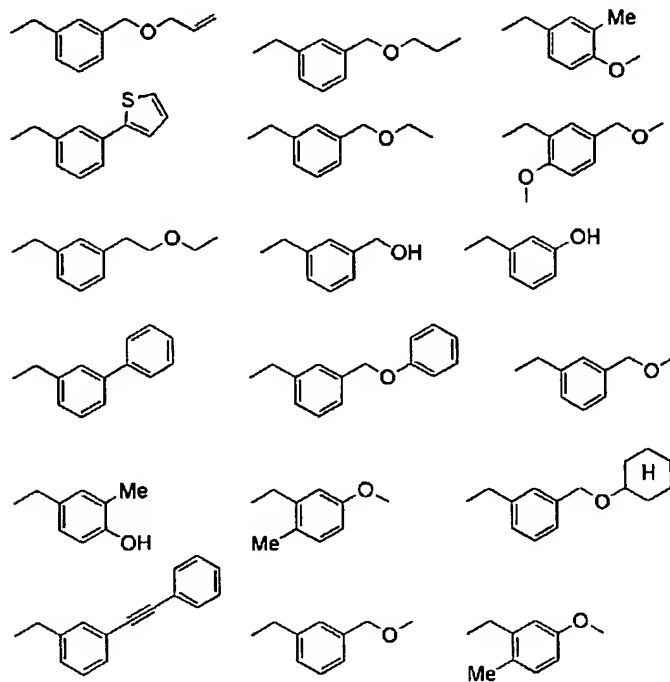
【0018】

【表3】

表 2



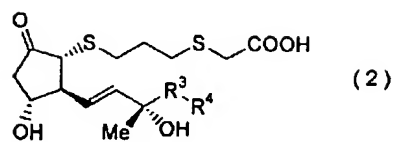
$-R^3-R^4$



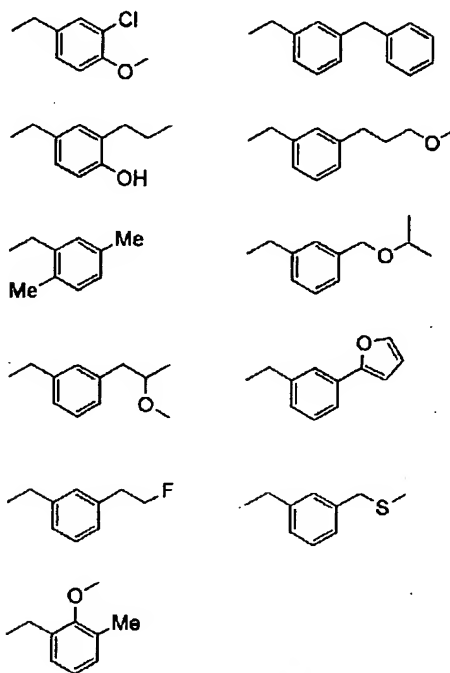
【0019】

【表4】

表 2 (つづき)



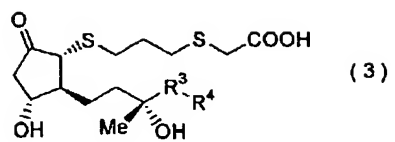
$-R^3-R^4$



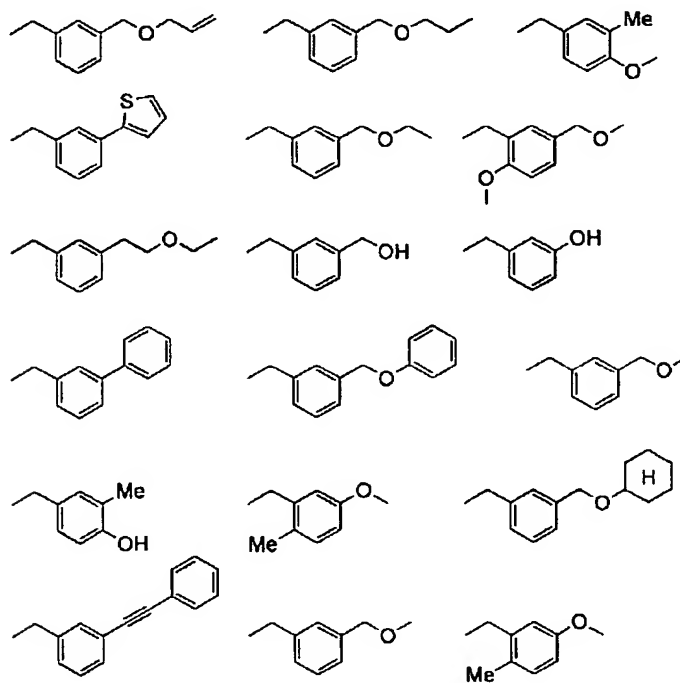
【0020】

【表 5】

表 3



$-R^3-R^4$

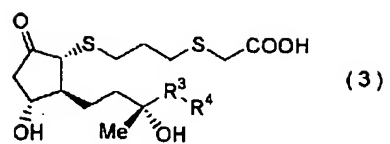


【0021】

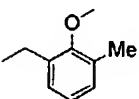
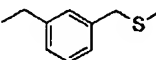
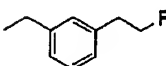
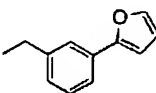
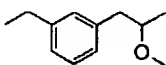
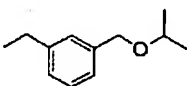
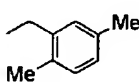
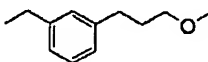
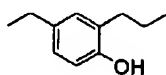
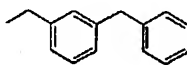
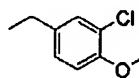
【表6】



表 3 (つづき)



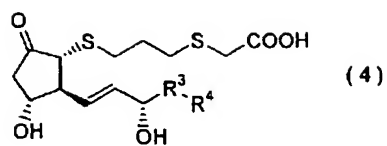
$-R^3-R^4$



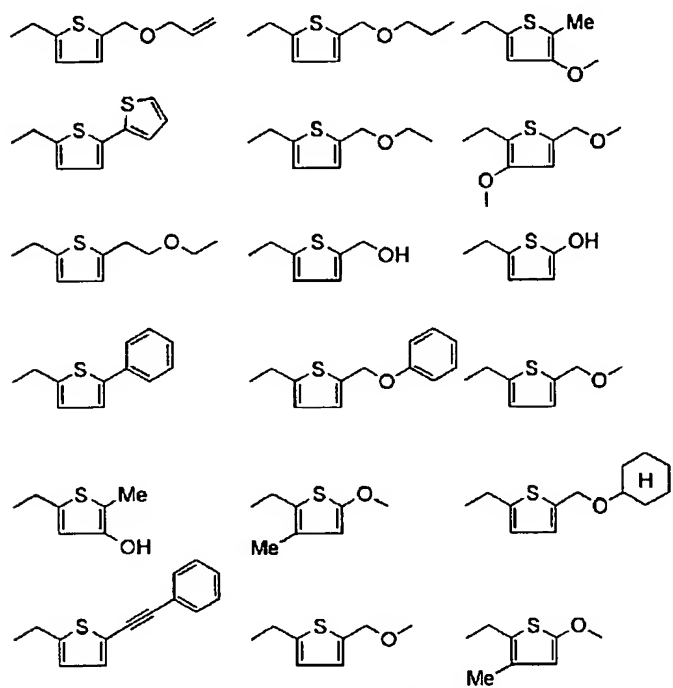
【0022】

【表 7】

表 4



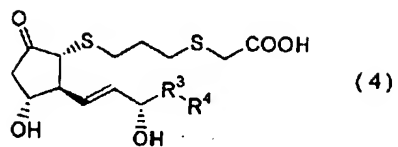
$-R^3-R^4$



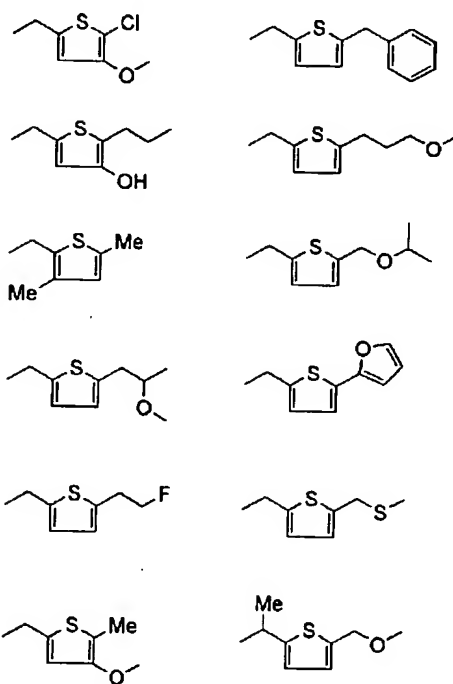
【0023】

【表8】

表 4 (つづき)



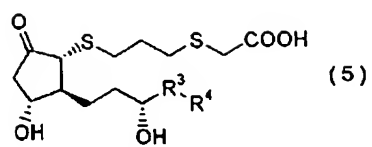
$-R^3-R^4$



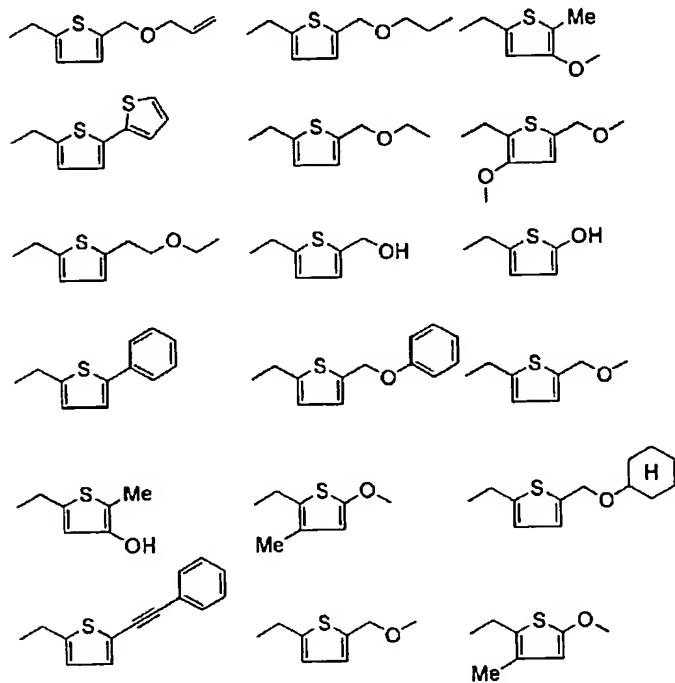
【0024】

【表 9】

表 5



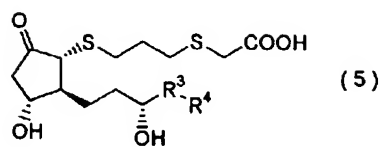
$-R^3-R^4$



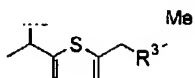
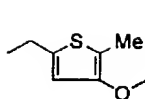
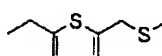
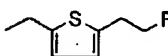
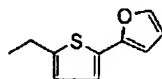
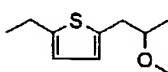
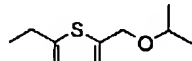
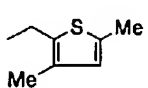
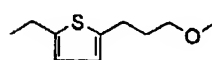
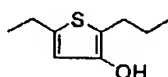
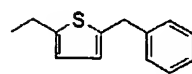
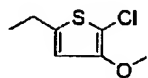
【0025】

【表10】

表5 (つづき)



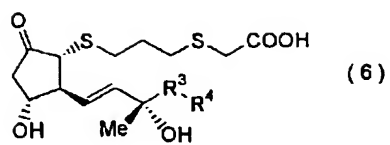
$-R^3-R^4$



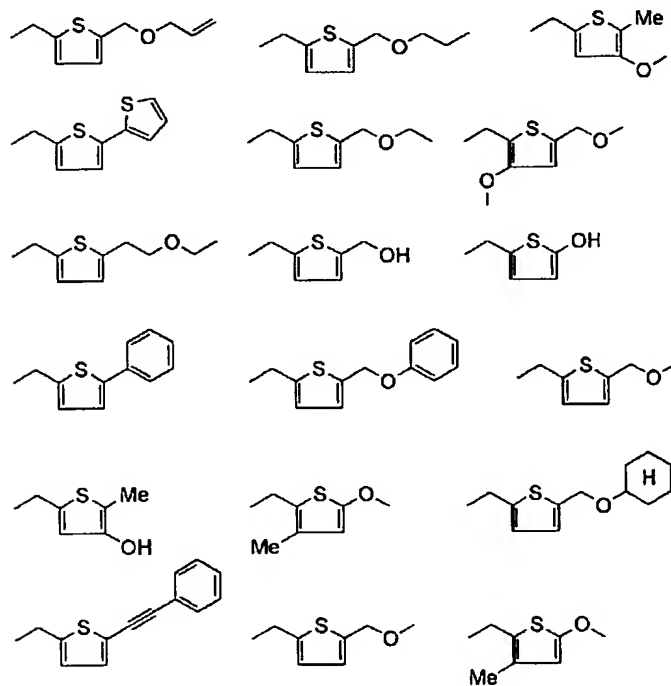
【0026】

【表11】

表 6



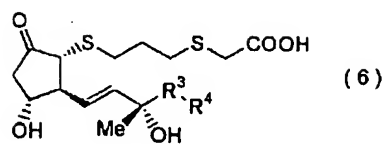
-R³-R⁴



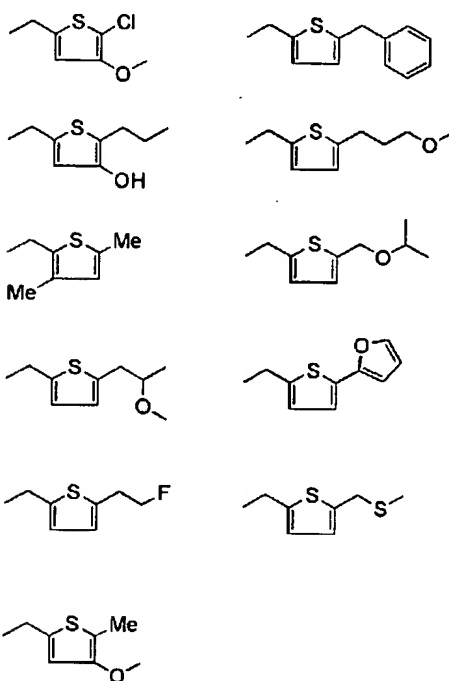
【0027】

【表12】

表 6 (つづき)



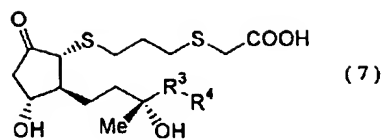
$-R^3-R^4$



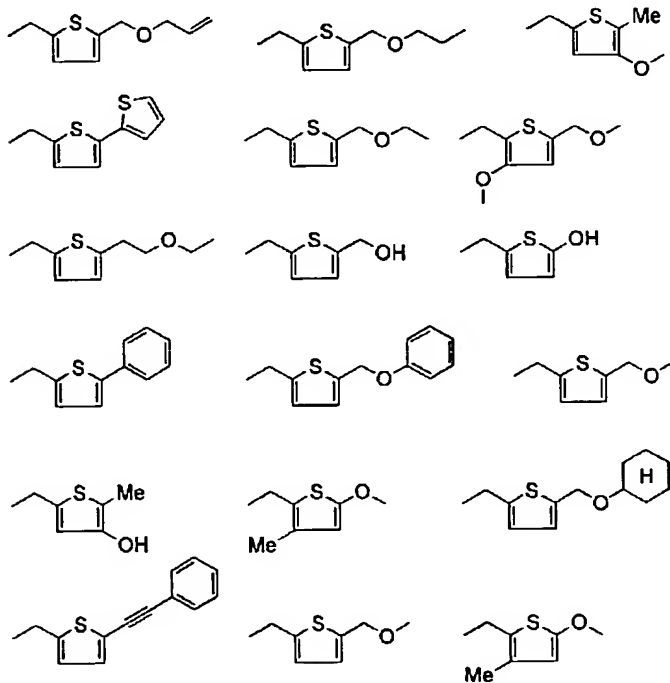
【0028】

【表 13】

表 7



$-R^3-R^4$

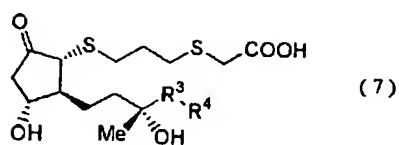


【0029】

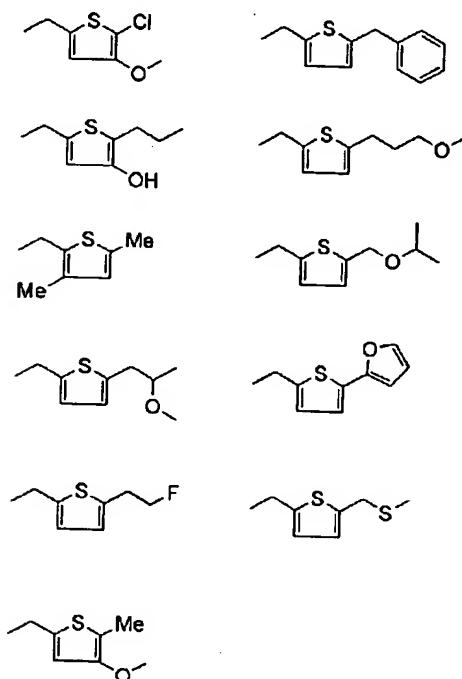
【表14】



表7 (つづき)



$-R^3-R^4$



【0030】

【塩】一般式(1)で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩として、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン(テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

【0031】

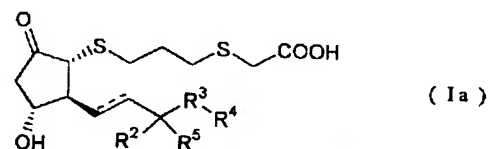
【シクロデキストリン包接化合物】式(1)で示される3, 7-ジチアプロスタン酸誘導体は、 $\alpha$ -、 $\beta$ -あるいは $\gamma$ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭50-3362号、同52-31404号または同61-52146号明細書記載の方法を用いることによりシクロデ

キストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際好都合である。

【0032】

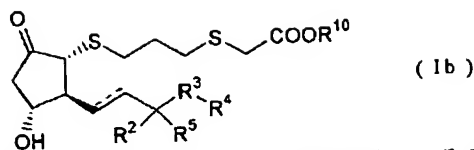
【本発明化合物の製造方法】(1)一般式(1)で示される本発明化合物のうち、一般式(1a)

【化26】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、式(1b)

【化27】

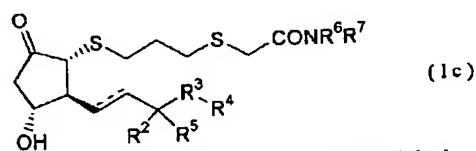


(式中、 $R^{10}$ はC1～6アルキル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を酵素を用いた加水分解により、製造することができる。

【0033】酵素を用いた加水分解は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒(エタノール、ジメチルスルフォキシド等)と水の混合溶液中、緩衝液の存在下または非存在下、エステル分解酵素(エステラーゼ、リパーゼ等)を用いて、0～50℃で行なわれる。

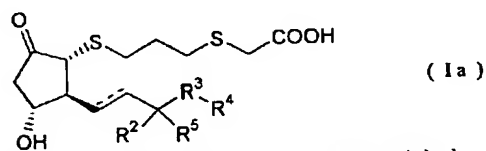
【0034】(2)一般式(1)で示される本発明化合物のうち、一般式(1c)

【化28】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(1a)

【化29】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物と一般式(III)

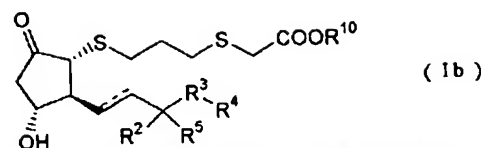
【化30】 $\text{HNR}^6\text{R}^7$

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

【0035】アミド化反応は公知であり、例えば、不活性有機溶媒(テトラヒドロフラン(THF)、塩化メチレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等)中、三級アミン(ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等)の存在下または非存在下、縮合剤(1-エチル-3-[(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド(EDC)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等)を用いて、0～50℃で行なわれる。

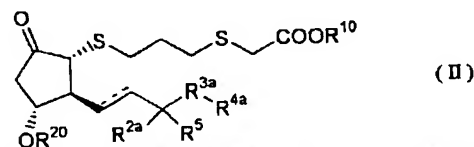
【0036】(3)一般式(1)で示される本発明化合物のうち、一般式(1b)

【化31】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(II)

【化32】



(式中、 $R^{10}$ は前記と同じ意味を表わし、 $R^{2a}$ は水素原子、または酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシを表わし； $R^{20}$ は酸性条件で脱離する保護基を表わし； $R^{3a}$ は単結合またはC1～6アルキレンを表わし； $R^{4a}$ は、(i)1～3個のC1～6アルキルオキシまたはハロゲン原子で置換されているC1～8アルキル、C2～8アルケニルまたはC2～8アルキニル、

(ii)フェニルオキシまたはC3～7シクロアルキルオキシ、(iii)フリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ、(iv)1～3個の以下の基で置換されているフェニル、フェニルオキシ、C3～7シクロアルキルまたはC3～7シクロアルキルオキシ：C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、酸性条件で脱離する保護基で保護された1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、C3～7シクロアルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C1～6アルキル、フェニル-C2～6アルケニル、フェニル-C2～6アルキニル、フェニルオキシ-C1～6アルキル、フェニルオキシ-C2～6アルケニル、フェニルオキシ-C2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C1～6アルキル、フリルオキシ-C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1

～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換されているもよい。）；または（v）1～3個の以下の基で置換されているフリル、フリルオキシ、チエニル、チエニルオキシ、ナフチル、ナフチルオキシ、フタラニルまたはフタラニルオキシ：C1～6アルキル、C2～6アルケニル、C2～6アルキニル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルオキシ-C1～6アルキル、酸性条件で脱離する保護基で保護された1～3個のヒドロキシで置換されているC1～6アルキル、1～3個のハロゲン原子で置換されているC1～6アルキル、C1～6アルキルチオ、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルチオ-C1～6アルキルオキシ、C2～6アルケニルチオ-C1～6アルキル、C1～6アルキルスルフォニル、ハロゲン、トリハロメチル、シアノ、ニトロ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシ、C3～7シクロアルキル、C3～7シクロアルキルオキシ、C3～7シクロアルキル-C1～6アルキル、C3～7シクロアルキルオキシ-C1～6アルキル、フェニル、フェニルオキシ、フェニル-C1～6アルキル、フェニル-C2～6アルケニル、フェニル-C2～6アルキニル、フェニルオキシ-C1～6アルキル、フェニルオキシ-C2～6アルケニル、フェニルオキシ-C2～6アルキニル、フリル、フリルオキシ、フリル-C1～6アルキル、

フリルオキシ-C1～6アルキル、チエニル、チエニルオキシ、チエニル-C1～6アルキル、またはチエニルオキシ-C1～6アルキル（上記のフェニル、フリル、チエニル、シクロアルキルは、1～3個のC1～6アルキル、C1～6アルキルオキシ、C1～6アルキルオキシ-C1～6アルキル、ニトロ、ハロゲン、トリハロメチル、酸性条件で脱離する保護基で保護されたアミノ、酸性条件で脱離する保護基で保護されたヒドロキシで置換されているもよい。）を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。ただし、R<sup>2a</sup>が水素原子であるとき、R<sup>3a</sup>が表わすC1～6アルキレンは酸性条件で脱離する保護基で保護された1個のヒドロキシで置換されているもよい。）で示される化合物を酸性条件下、加水分解することにより製造することができる。

【0037】酸性条件下で脱離するヒドロキシ基、アミノ基の保護基としては、それぞれ例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、トリフェニルメチル、*t*-ブチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

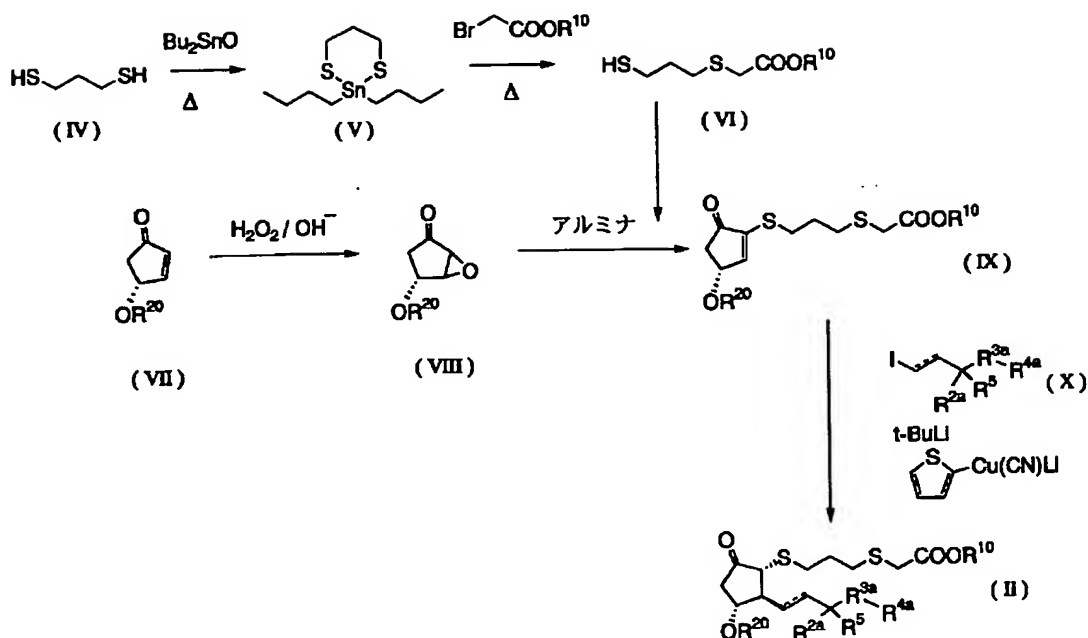
【0038】酸性条件下での加水分解は公知であり、例えば水と混和しうる有機溶媒（THF、メタノール、エタノール、ジメトキシエタン、アセトニトリルまたはこれらの混合溶媒等）中、無機酸（例えば、塩酸、リン酸、フッ化水素酸、フッ化水素-ピリジン錯体等）、または有機酸（酢酸、トシル酸、トリクロロ酢酸）を用いて、0～50℃の温度で行なわれる。

【0039】一般式（II）で示される化合物は、反応工程式（A）に従って製造することができる。反応工程式中、Buは*n*-ブチル基、*t*-Buは*t*-ブチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0040】

【化33】

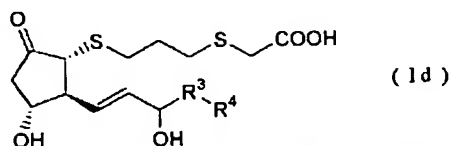
反応工程式 (A)



【0041】(4) 一般式 (1) で示される本発明化合物のうち、13~14位が二重結合であり、 $\text{R}^2$ がヒドロキシであり、 $\text{R}^5$ が水素原子である一般式 (Id) で示される化合物は、上記の方法以外に、以下の方法によっても製造することができる。

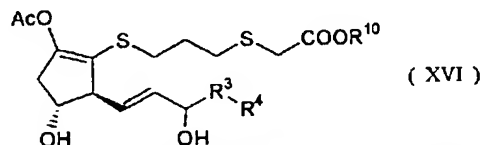
【0042】すなわち、一般式 (Id)

【化34】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (XVI)

【化35】



(式中、Acはアセチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、酵素を用いた加水分解反応に付すことにより製造することができる。

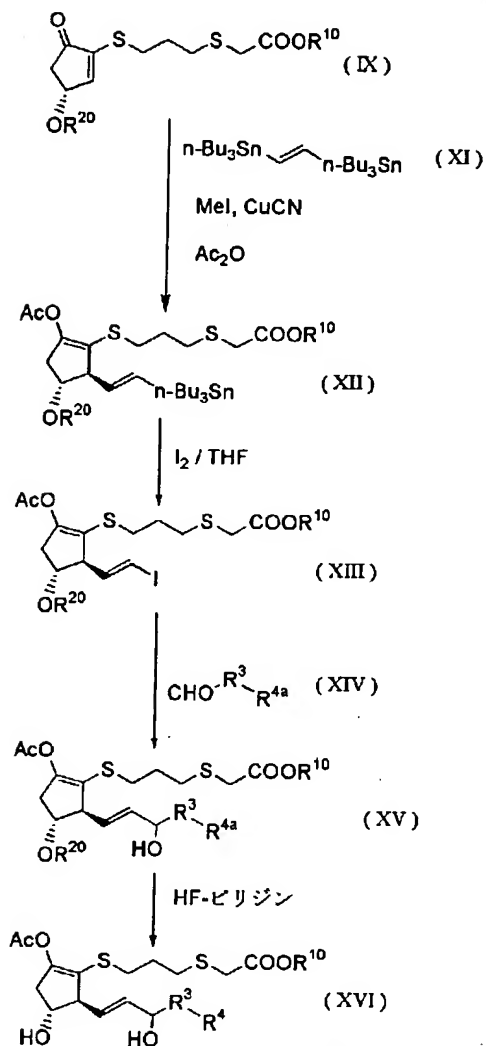
【0043】酵素を用いた加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒 (DMSO、エタノール等) 中、緩衝液 (リン酸バッファー等) の存在下もしくは非存在下、酵素 (リパーゼ、エステラーゼ等) を用いて、0~50℃で行なわれる。

【0044】一般式 (XVI) で示される化合物は、以下の反応工程式 (B) に従って製造することができる。

【0045】

【化36】

反応工程式 (B)



反応工程式中、Acはアセチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

【0046】本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前記手段、例えば常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、あるいはカラムクロマトグラフィー、または洗浄、再結

晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0047】

【出発物質および試薬】本発明で用いる出発物質および試薬は、それ自体公知であるかまたは公知の方法により製造することができる。

【0048】

【本発明化合物の薬理活性】一般式 (I) で示される本発明化合物は、 $\text{PGE}_2$  受容体のサブタイプである EP4 受容体に強く結合し、作用する。例えば、実験室の実験では、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験により、これらを確認した。

【0049】(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験スギモト (Sugimoto) らの方法 [J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)] に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス EP3 $\alpha$ 、EP4) をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。調製した膜画分 (0.5 mg/ml)、 $^3\text{H}-\text{PGE}_2$  を含む反応液 (200  $\mu\text{l}$ ) を室温で1時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3 ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した  $^3\text{H}-\text{PGE}_2$  をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

【0050】 $K_d$  値と  $B_{\text{max}}$  値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5  $\mu\text{M}$ ) の非標識  $\text{PGE}_2$  の存在下での結合として求めた。本発明化合物による  $^3\text{H}-\text{PGE}_2$  結合阻害作用の測定は、 $^3\text{H}-\text{PGE}_2$  (2.5 nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：リン酸カリウム (pH 6.0, 10 mM), EDTA (1 mM),  $\text{MgCl}_2$  (10 mM), NaCl (0.1 M)。

各化合物の解離定数  $K_i$  ( $\mu\text{M}$ ) は次式により求めた。

【0051】

【数1】  $K_i = \text{IC}_{50} / (1 + ([C] / K_d))$   
結果を、表 8 に示す。

【0052】

【表 15】

表 8

実施例番号 (高極性体)	解離定数 K <sub>i</sub> (μM) EP3 <sub>α</sub>	解離定数 K <sub>i</sub> (μM) EP4
2	1.2	0.0097
2(f)	0.51	0.0099
2(l)	2.2	0.011
2(r)	0.97	0.001
2(ii)	0.25	0.0028
2(rr)	1.9	0.0042
2(tt)	0.9	0.0065
2(bbb)	0.23	0.0003
2(III)	6.2	0.0014
2(mmm)	>10	0.04

## 【0053】

【毒性】一般式(I)で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

## 【0054】

【医薬品への適用】一般式(I)で示される本発明化合物は、PGE<sub>2</sub>受容体に結合し、作用を示すため有用である。とりわけ、サブタイプEP4に対する結合が強い。ため、免疫疾患(ALS、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など)、喘息、骨形成異常、神経細胞死、肝障害、腎炎、高血圧、心筋虚血、睡眠異常などに対する予防および/または治療に有用である。一般式(I)で示される本発明化合物のうち、EP4以外のサブタイプに対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。一般式(I)で示される本発明化合物、その非毒性の塩またはそのCD包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

【0055】投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1μgから100mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1μgから10mgの範囲で一日一回から数回非経口投与(好ましくは、静脈内投与)されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0056】本発明化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含ま

れる。

【0057】このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混和される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0058】経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤(例えば、精製水、エタノール)に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号明細書に詳しく記載されている。

【0059】本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の

溶剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（登録商標）等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

【0060】非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

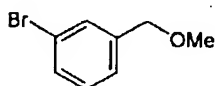
#### 【0061】

【参考例および実施例】以下、参考例および実施例によって、本発明を詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。特別な記載がない場合、NMRは重クロロホルム溶液中で測定している。化学式中、Trはトリフェニルメチル基、THPはテトラヒドロピラニル基、TBSはt-ブチルジメチルシリル基、Etはエチル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

#### 【0062】参考例1

1-プロモ-3-メトキシメチルベンゼン

#### 【化37】



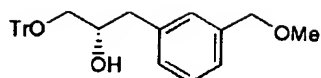
【0063】3-プロモベンジルブロマイド (15.0 g, 60 mmol) のメタノール-ジメトキシエタン (DME) 溶液 (30 ml + 10 ml) に氷冷下でナトリウムメチラート (4.9 g, 90 mmol) を加えて、室温で1時間攪拌した後、反応混合物を水に注いだ。反応混合物をエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去して、下記物性値を有する標題化合物 (12.1 g, 100%) を得た。

TLC: Rf 0.74 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4);  
NMR:  $\delta$  7.50 (s, 1H), 7.42 (dt, J=8, 2Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 3.40 (s, 3H)。

#### 【0064】参考例2

(2S)-3-(3-メトキシメチルフェニル)-1-トリフェニルメトキシプロパン-2-オール

#### 【化38】



【0065】マグネシウム片 (1.41 g, 58 mmol) を真空下加熱乾燥し、無水THF (30 ml) とジプロモエタン (数滴) を加えた。参考例1で製造した化合物 (9.65 g, 48 mmol) の無水THF溶液 (30 ml) を45分間かけて滴下し、得られた溶液をヨウ化銅 (0.76 g, 4 mmol) の無水THF懸濁溶液 (30 ml) に氷冷下に加え、30分間攪拌した。これにS-(1-グリシディルトリチルエーテル (12.7 g, 40 mmol) の無水THF溶液 (30 ml) を加え、1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液に注いだ。混合液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (19.5 g) を得た。

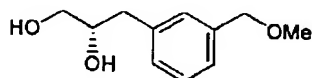
TLC: Rf 0.29 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4);

NMR:  $\delta$  7.5-7.1 (m, 19H), 4.40 (s, 2H), 4.1-3.9 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.3-3.1 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.23 (brd, 1H)。

#### 【0066】参考例3

(2S)-3-(3-(3-メトキシメチルフェニル)プロパン-1,2-ジオール

#### 【化39】



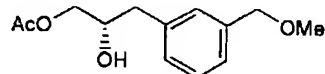
【0067】参考例2で製造した化合物 (19.5 g) のTHF溶液 (10 ml) に酢酸 (80 ml) と水 (10 ml) を加え、60℃で6時間加熱した。水 (40 ml) を加えて室温に冷却し、析出物をろ過して除いた。ろ液を濃縮し、再度析出物を除去し、濃縮して得られた油状物をトルエン共沸により溶媒を完全に留去して、下記物性値を有する標題化合物 (8.9 g) を得た。

TLC: Rf 0.64 (酢酸エチル:ヘキサン=2:1)。

#### 【0068】参考例4

(2S)-3-(3-(3-メトキシメチルフェニル)-1-アセチルオキシプロパン-2-オール

#### 【化40】



【0069】参考例3で製造した化合物 (8.9 g) と2,4,6-コリジン (10.6 ml, 80 mmol) の塩化メチレン溶液 (120 ml) を-70℃に冷却し、塩化アセチル (4.0 ml, 56 mmol) を滴下して加えた。15分間攪拌してからメタノールを加えて0℃に昇温した。1N塩酸と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシ

ウムで乾燥したのち、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (10.8 g) を得た。

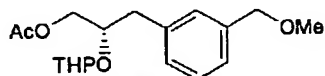
TLC : Rf 0.64 (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.4-7.1 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 4.25-3.95 (m, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.9-2.8 (m, 2H), 2.12 (s, 3H)。

#### 【0070】参考例5

(2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) - 1-アセチルオキシ-2- (2-テトラヒドロピラニルオキシ) プロパン

#### 【化41】



【0071】参考例4で製造した化合物 (10.8 g) の塩化メチレン溶液 (40 ml) にジヒドロピラン (5.5 ml, 60 mmol) とピリジニウム p-トルエンスルホナート (0.50 g) を加えて、4時間攪拌した。溶液を濃縮した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物 (14.0 g) を得た。

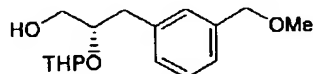
TLC : Rf 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン : 塩化メチレン = 1 : 2 : 2) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 4.85-4.8 および 4.45-4.0 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.25-3.85 および 3.5-3.2 (m, 5H), 3.39 (s, 3H), 3.05-2.8 (m, 2H), 2.10 および 2.08 (s, 3H), 1.9-1.4 (m, 6H)。

#### 【0072】参考例6

(2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) - 2- (2-テトラヒドロピラニルオキシ) プロパン-1-オール

#### 【化42】



【0073】参考例5で製造した化合物 (14.0 g) のメタノール溶液 (40 ml) に2N水酸化ナトリウム溶液 (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、エーテルで希釈した後、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残った油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物 (11.0 g, < 98%) を得た。

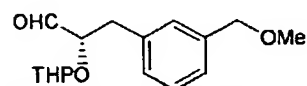
TLC : Rf 0.51, 0.41 (THP部分のジアステレオマー混合物、酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.3-7.1 (m, 4H), 4.85-4.8 および 4.25-4.2 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.05-3.4 (m, 5H), 3.38 (s, 3H), 3.06 (dd, J=14, 6Hz, 1H), 2.85 (dd, J=14, 8Hz, 1H), 2.8-2.7 および 2.15-2.05 (m, 1H), 1.9-1.4 (m, 6H)。

#### 【0074】参考例7

(2S) - 3 - (3-メトキシメチルフェニル) - 2- (2-テトラヒドロピラニルオキシ) プロパン-1-オール

#### 【化43】



【0075】塩化オキサリル (6.8 ml, 78 mmol) の塩化メチレン溶液 (150 ml) を -78℃ に冷却し、無水DMSO (11.1 ml, 156 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) を15分かけて滴下した。15分間攪拌した後、参考例6で製造した化合物 (11.0 g, 39 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) を35分かけて滴下し、さらに10分間攪拌してからトリエチルアミン (32 ml) を加えた。-40℃ に昇温し45分間攪拌した後、反応液を1N塩酸に注ぎ、エーテル-ヘキサンの混合溶媒で抽出した。有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して下記物性値を有する標題化合物 (11.1 g) を得た。

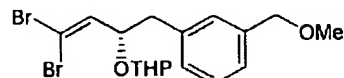
TLC : Rf 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 2) ;

NMR :  $\delta$  9.75-9.0 (m, 1H), 7.3-7.1 (m, 4H), 4.8-4.75 および 4.35-4.3 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.45-4.3 および 4.1-4.0 (m, 1H), 3.95-3.9 および 3.5-3.4 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.3-2.8 (m, 3H), 1.9-1.3 (m, 6H)。

#### 【0076】参考例8

(3S) - 1, 1-ジブromo-4- (3-メトキシメチルフェニル) - 3- (2-テトラヒドロピラニルオキシ) - 1-ブテン

#### 【化44】



【0077】四臭化炭素 (39.8 g, 0.12 mol) の塩化メチレン溶液 (150 ml) を -20℃ に冷却し、トリフェニルホスフィン (63 g, 0.24 mol) の塩化メチレン溶液 (100 ml) を20分かけて滴下した。得られた赤褐色の溶液を -40℃ に冷却し、参考例7で製造した化合物 (11.1 g) とトリエチルアミン (5.6 ml, 40 mmol) の塩化メチレン溶液 (40 ml) を滴下して加えた。10分間攪拌した後、トリエチルアミン (11.7 ml) とメタノール (9.8 ml) を加え、生成した茶褐色の溶液を激しく攪拌しながら、エーテル-ヘキサンの混合溶媒に注いだ。固形物をろ過により除き、ろ液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物 (13.6 g, 78%) を得た。

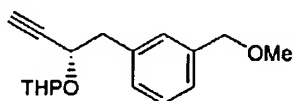
TLC : Rf 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 1 :



9)。

【0078】参考例9

(3S)-4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-1-ブチン  
【化45】



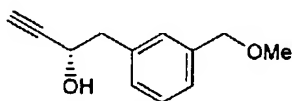
【0079】参考例8で製造した化合物(13.5g, 31.1mmol)の無水THF溶液(90ml)を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.61M, 42.5ml, 68.4mmol)を20分かけて滴下した。10分間攪拌後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して下記物性値を有する標題化合物(8.9g)を得た。

TLC: Rf 0.50, 0.44 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4)。

【0080】参考例10

(3S)-4-(3-メトキシメチルフェニル)-1-ブチン-3-オール

【化46】



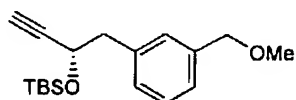
【0081】参考例9で製造した化合物(8.9g)をジオキサン(10ml)とメタノール(10ml)に溶解し、室温で4N塩酸-ジオキサン(2ml)を加えて1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物(5.6g)を得た。

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル:ヘキサン=1:2)。

【0082】参考例11

(3S)-4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチン

【化47】



【0083】参考例10で製造した化合物(5.64g, 29mmol)とイミダゾール(3.0g, 44mmol)のDMF溶液(30ml)にt-ブチルジメチルシリルクロリド(5.3g, 35mmol)を加え、室温で一晩

攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物(7.82g, 83%)を得た。

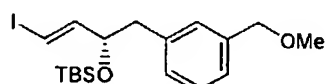
TLC: Rf 0.73 (酢酸エチル:ヘキサン=1:4)；

NMR:  $\delta$  7.3-7.1(m, 4H), 4.5-4.45(m, 1H), 4.44(s, 2H), 3.37(s, 3H), 3.0-2.95(m, 2H), 2.41(d, J=2Hz, 1H), 0.83(s, 9H), -0.02(s, 3H), -0.08(s, 3H)。

【0084】参考例12

(3S)-1-ヨード-4-(3-メトキシメチルフェニル)-3-t-ブチルジメチルシリルオキシ-1-ブチン

【化48】



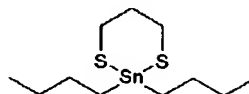
【0085】ジルコノセンクロリドヒドリド(7.81g, 30mmol)の無水THF懸濁溶液(15ml)に参考例11で製造した化合物(7.7g, 25mmol)のTHF溶液(30ml)を室温で滴下して加えた。45分間攪拌した後0℃に冷却し、ヨウ素(6.43g, 25mmol)のTHF溶液を滴下して加えた。室温で15分間攪拌してからヘキサンを加え、生成した沈殿物をシリカゲルでろ過して除き、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、下記物性値を有する標題化合物(9.77g, 89%)を得た。

TLC: Rf 0.61 (酢酸エチル:ヘキサン=1:9)；

NMR:  $\delta$  7.3-7.05(m, 4H), 6.56(dd, J=15, 5Hz, 1H), 6.19(dd, J=15, 1Hz, 1H), 4.43(s, 2H), 4.3-4.15(m, 1H), 3.38(s, 3H), 2.8-2.7(m, 2H), 0.83(s, 9H), -0.08(s, 3H), -0.11(s, 3H)。

【0086】参考例13

2, 2-ジブチル-2-スチンナー1, 3-ジチアン  
【化49】



【0087】1, 3-プロパンジチオール(3.0g)とジブチルスタナンオキシド(6.9g)をベンゼン中で還流した。反応混合物を減圧濃縮し、下記物性値を有する標題化合物(9.38g)を得た。

TLC: Rf 0.68 (ヘキサン:酢酸エチル=9:1)。

【0088】参考例14

6-メルカプト-3-チアヘキサン酸メチル  
【化50】



ン錯体(2ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を冷やした酢酸エチル-飽和塩化アンモニウム水溶液の混合溶液に注ぎ入れた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより下記物性値を有する標題化合物(140mg, 80%; 平衡化合物である8-エビ体との混合物)を得た。

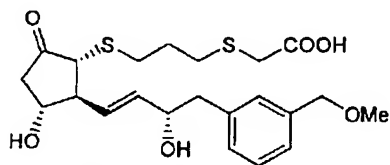
TLC: Rf 0.49, 0.35 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.34-7.11(4H, m), 5.85-5.46(2H, m), 4.42(2H, s), 4.41(1H, m), 3.97(1H, m), 3.73(3H, s), 3.41(3H, s), 3.22(2H, s), 3.38-2.15(10H, m), 1.86(2H, m)。

#### 【0096】実施例2

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

#### 【化54】



【0097】実施例1で製造した化合物(50mg, 0.107mmol)をDMSO(2ml)に溶かし、リン酸バッファー(2ml, pH8.0)を加えた溶液にブタ肝エステラーゼ(70 $\mu$ l)を加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和硫酸アンモニウム水溶液、1N塩酸を加え、酸性に戻した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去したのち、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製することにより、下記物性値を有する標題化合物(33mg, 67%; 平衡化合物である8-エビ体との混合物)を得た。

高極性体:

TLC: Rf 0.18, 0.10 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸=15:5:1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.11(4H, m), 5.89-5.47(2H, m), 4.46(4H, m), 4.45(2H, s), 3.95(1H, m), 3.42 および 3.41(3H, each s), 3.21(2H, s), 3.37-2.14(10H, m), 1.86(2H, m)。

#### 【0098】実施例2(a)~2(qqq)

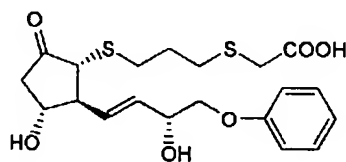
参考例15で製造した化合物および相当するヨード化物(参考例1~参考例12と同様の操作により製造した。)を用いて、参考例16、実施例1および実施例2と同様の操作により、下記物性値を有する各化合物を得

た。得られた化合物は、平衡化合物である8-エビ体との混合物である。

#### 【0099】実施例2(a)

11 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -ジヒドロキシ-9-オキソ-16-フェニルオキシ-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

#### 【化55】



【0100】高極性体:

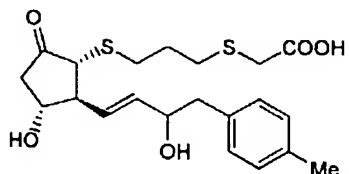
TLC: Rf 0.34, 0.27 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸=15:5:1);

NMR:  $\delta$  7.29(t, J=8Hz, 2H), 6.98(t, J=8Hz, 1H), 6.92(d, J=8Hz, 2H), 6.0-5. (m, 2H), 4.7-4.6(m, 1H), 4.6-4.4 および 4.2-3.9(m, 3H), 4.7-3.7(br, 3H), 3.22(br, 3H), 3.45-3.40 および 3.1-2.3(m, 8H)。

#### 【0101】実施例2(b)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

#### 【化56】



【0102】低極性体:

TLC: Rf 0.70, 0.64 (酢酸エチル: 酢酸=20:1);

NMR:  $\delta$  7.2-7.0(m, 4H), 5.80(dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.53(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.35 および 4.35-4.2(m, 1H), 4.0-3.8(m, 1H), 3.9-3.4(br), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.32(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0103】高極性体:

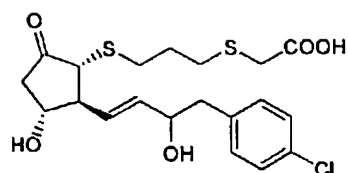
TLC: Rf 0.68, 0.60 (酢酸エチル: 酢酸=20:1);

NMR:  $\delta$  7.2-7.0(m, 4H), 5.84(dd, J=15, 5Hz, 1H), 5.63(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3(m, 1H), 4.2-4.0(m, 1H), 3.5-2.8(br), 3.21(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.32(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

#### 【0104】実施例2(c)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

#### 【化57】



【0105】低極性体：

TLC：Rf 0.43, 0.38 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.29(d, J=8Hz, 2H), 7.16(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.59(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3(m, 1H), 4.1-3.9(m, 1H), 4.2-3.4(br), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0106】高極性体：

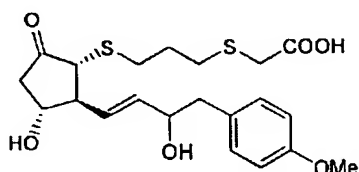
TLC：Rf 0.37, 0.29 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.28(d, J=8Hz, 2H), 7.16(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.62(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.2-4.0(m, 1H), 3.22(s, 2H), 3.4-2.8(br), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0107】実施例2 (d)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化58】



【0108】低極性体：

TLC：Rf 0.40, 0.33 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.2-7.1(m, 2H), 6.87(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.56(dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.4-4.3および4.1-3.9(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0109】高極性体：

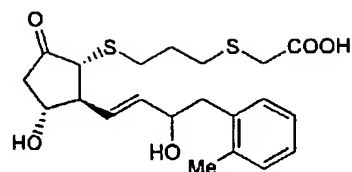
TLC：Rf 0.38, 0.28 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.15(d, J=8Hz, 2H), 6.86(d, J=8Hz, 2H), 5.9-5.75(m, 1H), 5.62(dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.5-4.3および4.2-4.0(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-2.7(br), 3.4-3.3および3.0-2.3(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0110】実施例2 (e)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化59】



【0111】低極性体：

TLC：Rf 0.42, 0.38 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  7.22-7.11(4H, m), 5.90-5.43(2H, m), 4.58-4.38(1H, m), 4.32-3.84(1H, m), 3.40-2.13(18H, m), 2.0-1.78(2H, m)。

【0112】高極性体：

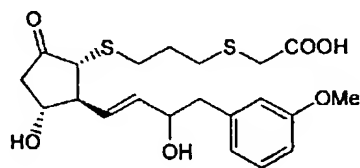
TLC：Rf 0.32, 0.26 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  7.21-7.10(4H, m), 5.95-5.56(2H, m), 4.56-4.36(1H, m), 4.20-4.00(1H, m), 3.40-2.26(18H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0113】実施例2 (f)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化60】



【0114】低極性体：

TLC：Rf 0.34, 0.28 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.3-7.2(m, 1H), 6.85-6.75(m, 3H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.53(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.35-4.25および4.05-3.9(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.5-2.8(br), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0115】高極性体：

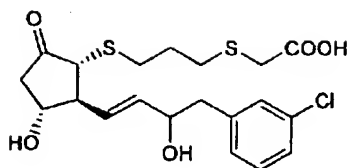
TLC：Rf 0.31, 0.25 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.3-7.2(m, 1H), 6.85-6.75(m, 3H), 5.9-5.75(m, 1H), 5.61(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.5-4.3および4.1-3.9(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.7-3.2(br), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3および3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0116】実施例2 (g)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化61】



【0117】低極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.54, 0.48 (酢酸エチル：酢酸=100：1)；

NMR：δ 7.31-7.05(4H, m), 5.88-5.50(2H, m), 4.42 および 4.01(2H, それぞれm), 3.91(3H, br), 3.22(2H, s), 3.42-2.15(10H, m), 1.88(2H, m)。

【0118】高極性体：

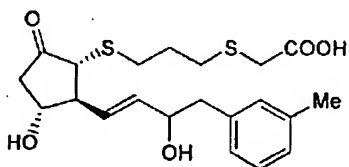
TLC：R<sub>f</sub> 0.50, 0.40 (酢酸エチル：酢酸=100：1)；

NMR：δ 7.30-7.03(4H, m), 5.88-5.54(2H, m), 4.44 および 4.07(2H, それぞれm), 3.49(3H, br), 3.23(2H, s), 3.42-2.16(10H, m), 1.87(2H, m)。

【0119】実施例2 (h)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化62】



【0120】低極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.49, 0.43 (酢酸エチル：酢酸=100：1)；

NMR：δ 7.28-6.96(4H, m), 5.87-5.46(2H, m), 4.52-3.86(2H, m), 3.45(3H, br), 3.21(2H, s), 3.42-2.14(10H, m), 2.34(3H, s), 1.88(2H, m)。

【0121】高極性体：

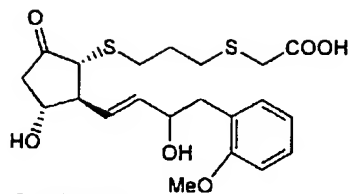
TLC：R<sub>f</sub> 0.48, 0.39 (酢酸エチル：酢酸=100：1)；

NMR：δ 7.25-6.96(4H, m), 5.89-5.53(2H, m), 4.50-3.96(2H, m), 3.72(3H, br), 3.22(2H, s), 3.40-2.16(10H, m), 2.33(3H, s), 1.87(2H, m)。

【0122】実施例2 (i)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化63】



【0123】低極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.46, 0.42 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR：δ 7.32-7.08(2H, m), 6.99-6.84(2H, m), 5.90-5.42(2H, m), 4.62-3.88(2H, m), 3.85(3H, s), 3.40-2.12(15H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0124】高極性体：

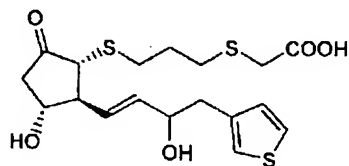
TLC：R<sub>f</sub> 0.42, 0.38 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR：δ 7.32-7.08(2H, m), 7.00-6.85(2H, m), 5.87-5.52(2H, m), 4.68-3.90(2H, m), 3.87(3H, s), 3.66-2.12(15H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0125】実施例2 (j)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-チエニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化64】



【0126】低極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.31, 0.24 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸=15：5：1)；

NMR：δ 7.32(dd, J=5, 2Hz, 1H), 7.08(d, J=2Hz, 1H), 6.98(d, J=5Hz, 1H), 5.9-5.7(m, 1H), 5.59(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.55-4.4(m, 1H), 4.4-4.25 および 4.1-3.9(m, 1H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.2(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0127】高極性体：

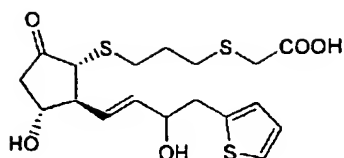
TLC：R<sub>f</sub> 0.27, 0.18 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸=15：5：1)；

NMR：δ 7.30(dd, J=5, 2Hz, 1H), 7.08(d, J=2Hz, 1H), 6.98(d, J=5Hz, 1H), 5.9-5.75(m, 1H), 5.65(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.55-4.4(m, 1H), 4.45-4.3 および 4.15-4.0(m, 1H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.2-2.2(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0128】実施例2 (k)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-チエニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化65】



【0129】低極性体：

TLC：Rf 0.47, 0.43 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR：δ 7.20(1H, dd, J=5.2Hz, 1.2Hz), 6.97(1H, dd, J=5.2Hz, 3.4Hz), 6.94-6.85(1H, m), 5.89-5.54(2H, m), 4.56-3.92(2H, m), 3.44-2.12(15H, m), 1.98-1.80(2H, m)。

【0130】高極性体：

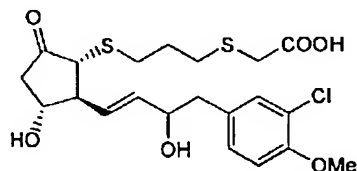
TLC：Rf 0.42, 0.37 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR：δ 7.19(1H, dd, J=5.1Hz, 1.2Hz), 6.97(1H, dd, J=5.1Hz, 3.3Hz), 6.92-6.85(1H, m), 5.91-5.58(2H, m), 4.58-4.32(1H, m), 4.20-3.95(1H, m), 3.43-2.15(15H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0131】実施例2(1)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシ-3-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化66】



【0132】低極性体：

TLC：Rf 0.35, 0.29 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸=15：5：1)；

NMR：δ 7.23(s, 1H), 7.08(d, J=8Hz, 1H), 6.89(d, J=8Hz, 1H), 5.80 および 5.77(dd, J=15, 6Hz, 1H), 5.67 および 5.59(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.4-4.3 および 4.1-4.0(m, 2H), 4.0-3.4(br, 3H), 3.89(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.39 および 3.0-2.2(m, 10H), 1.9-1.8(m, 2H)。

【0133】高極性体：

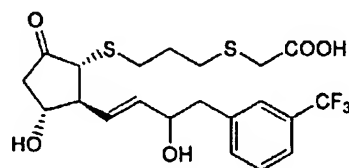
TLC：Rf 0.33, 0.21 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸=15：5：1)；

NMR：δ 7.24(d, J=2Hz, 1H), 7.08(dd, J=8, 2Hz, 1H), 6.88(d, J=8Hz, 1H), 5.81 および 5.79(dd, J=15, 5Hz, 1H), 5.72 および 5.62(dd, J=15, 8Hz, 1H), 4.45-4.4 および 4.1-4.05(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.7-2.8(br, 3H), 3.22(s, 3H), 3.38 および 3.0-2.5(m, 9H), 2.42(dd, J=19, 10Hz), 2.26(dd, J=19, 7Hz), 1.9-1.8(m, 2H)。

【0134】実施例2(m)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-トリフルオロメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化67】



【0135】低極性体：

TLC：Rf 0.45, 0.41 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR：δ 7.58-7.38(4H, m), 5.91-5.52(2H, m), 4.53-3.96(2H, m), 3.94-3.50(3H, br), 3.44-2.16(12H, m), 1.97-1.78(2H, m)。

【0136】高極性体：

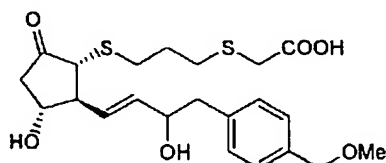
TLC：Rf 0.37, 0.31 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR：δ 7.57-7.38(4H, m), 5.91-5.57(2H, m), 4.54-3.98(2H, m), 3.46-2.14(15H, m), 1.97-1.78(2H, m)。

【0137】実施例2(n)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化68】



【0138】低極性体：

TLC：Rf 0.27, 0.20 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸=15：5：1)；

NMR：δ 7.35-7.15(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 3H), 4.3-4.2 および 4.05-3.9(m, 1H), 3.42(m, 3H), 3.22(s, 2H), 3.7-2.7(br, 3H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0139】高極性体：

TLC：Rf 0.24, 0.15 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸=15：5：1)；

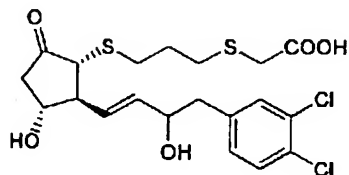
NMR：δ 7.35-7.15(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 3H), 4.4-4.3 および 4.1-3.9(m, 1H), 4.0-3.5(br, 3H), 3.42(m, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0140】実施例2(o)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-

(3, 4-ジクロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化69】



【0141】低極性体：

TLC：Rf 0.42, 0.38 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  7.44-7.30(2H, m), 7.13-7.02(1H, m), 5.90-5.54(2H, m), 4.49-4.32(1H, m), 4.19-4.00(1H, m), 3.44-2.15(15H, m), 1.98-1.80(2H, m)。

【0142】高極性体：

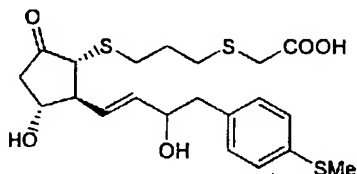
TLC：Rf 0.34, 0.28 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  7.38(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(1H, d, J=1.8Hz), 7.07(1H, dd, J=8.4Hz, 1.8Hz), 5.92-5.54(2H, m), 4.53-4.32(1H, m), 4.20-4.00(1H, m), 3.44-2.12(15H, m), 1.98-1.80(2H, m)。

【0143】実施例2 (p)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メチルチオフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化70】



【0144】高極性体：

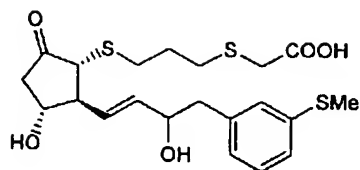
TLC：Rf 0.52, 0.41 (酢酸エチル：酢酸=100：1)；

NMR： $\delta$  7.22(2H, d, J=8.6Hz), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 5.90-5.54(2H, m), 4.43 および 4.06(2H, それぞれm), 3.22(2H, s), 3.40-2.16(13H, m), 2.47(3H, s), 1.87(2H, quintet, J=7.0Hz)。

【0145】実施例2 (q)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチルチオフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化71】



【0146】高極性体：

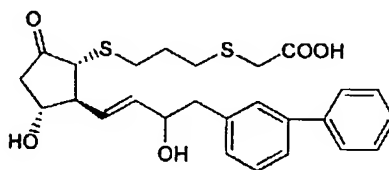
TLC：Rf 0.55, 0.41 (酢酸エチル：酢酸=100：1)；

NMR： $\delta$  7.24(1H, m), 7.12(2H, m), 6.99, (1H, m), 5.90-5.52(2H, m), 4.43および 4.03(2H, それぞれm), 3.80(3H, br), 3.22(2H, s), 3.40-2.09(10H, m), 2.48(3H, s), 1.87(2H, quintet, J=7.0Hz)。

【0147】実施例2 (r)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(ビフェニル-3-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化72】



【0148】低極性体：

TLC：Rf 0.41, 0.34 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  7.66-7.14(9H, m), 5.92-5.50(2H, m), 4.60-3.85(2H, m), 3.40-2.10(15H, m), 1.96-1.75(2H, m)。

【0149】高極性体：

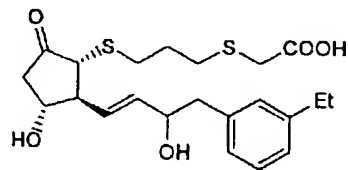
TLC：Rf 0.34, 0.28 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  7.64-7.14(9H, m), 5.95-5.57(2H, m), 4.64-3.92(2H, m), 3.40-2.08(15H, m), 1.96-1.74(2H, m)。

【0150】実施例2 (s)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-エチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化73】



【0151】低極性体：

TLC：Rf 0.46, 0.42 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  7.34-6.95(4H, m), 5.90-5.47(2H, m), 4.58-3.84(2H, m), 3.42-2.10(17H, m), 2.00-1.78(2H, m), 1.3

2-1.16(3H, m)。

【0152】高極性体：

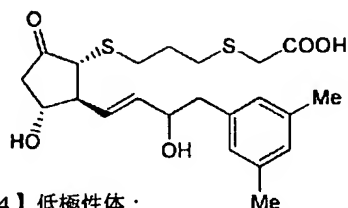
TLC：R<sub>f</sub> 0.42, 0.36 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  7.30-6.96(4H, m), 5.90-5.55(2H, m), 4.43-4.30(1H, m), 4.14-3.96(1H, m), 3.90-3.41(3H, br), 3.41-2.16(14H, m), 1.96-1.78(2H, m), 1.23(3H, t, J=7.5 Hz)。

【0153】実施例2 (t)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3, 5-ジメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化74】



【0154】低極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.52, 0.45 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  6.88(1H, brs), 6.82(2H, brs), 5.88-5.45(2H, m), 4.52-3.75(5H, m), 3.42-2.31(12H, m), 2.29(6H, s), 2.00-1.78(2H, m)。

【0155】高極性体：

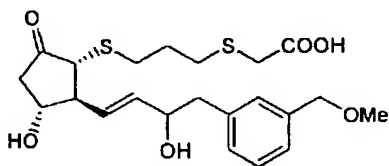
TLC：R<sub>f</sub> 0.50, 0.45 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR： $\delta$  6.88(1H, brs), 6.83(2H, brs), 5.91-5.58(2H, m), 4.55-4.30(1H, m), 4.16-3.96(1H, m), 3.42-2.32(15H, m), 2.29(6H, s), 1.99-1.78(2H, m)。

【0156】実施例2 (u)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化75】



【0157】低極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.22, 0.16 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸=15：5：1)；

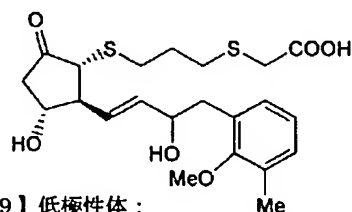
NMR： $\delta$  7.35-7.1(m, 4H), 5.85-5.3(m, 2H), 4.5-4.35(m, 3H), 4.3-4.15 および 3.95-3.8(m, 1H), 3.42 および 3.41(s, 3H), 3.7-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3

および 3.1-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0158】実施例2 (v)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メトキシ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化76】



【0159】低極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.59, 0.54 (酢酸エチル：酢酸=19：1)；

NMR： $\delta$  7.15-7.0(m, 3H), 5.85-5.2(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.3-4.2 および 3.9-3.8(m, 1H), 4.1-3.4(br, 3H), 3.78 および 3.77(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.35-3.3 および 3.0-2.4(m, 10H), 2.30(s, 3H), 1.95-1.8(m, 2H)。

【0160】高極性体：

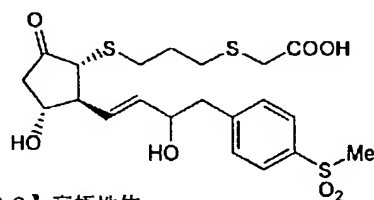
TLC：R<sub>f</sub> 0.56, 0.45 (酢酸エチル：酢酸=19：1)；

NMR： $\delta$  7.2-7.0(m, 3H), 5.76(dd, J=16, 5Hz, 1H), 5.52(dd, J=16, 8Hz, 1H), 4.7-4.5(m, 1H), 4.3-4.2 および 4.0-3.8(m, 1H), 4.4-3.4(br, 3H), 3.78 および 3.77(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.3-3.2 および 3.1-2.3(m, 10H), 2.30(s, 3H), 1.95-1.8(m, 2H)。

【0161】実施例2 (w)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化77】



【0162】高極性体：

TLC：R<sub>f</sub> 0.18, 0.14 (酢酸エチル：酢酸=20：1)；

NMR(CD<sub>3</sub>OD)： $\delta$  7.86(2H, m), 7.52(2H, m), 5.69(2H, m), 4.36 および 4.05(2H, それぞれm), 3.52-2.08(10H, m), 3.23(2H, s), 3.10(3H, s), 1.86(2H, m)。

【0163】実施例2 (x)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2, 3-ジメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸



ン酸

【化78】



【0164】低極性体:

TLC: Rf 0.66, 0.60 (酢酸エチル: 酢酸=19:1);

NMR:  $\delta$  7.1-7.0(m, 3H), 5.9-5.4(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.3-4.2 および 4.0-3.85(m, 1H), 3.8-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.28(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H).

【0165】高極性体:

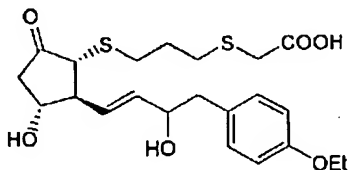
TLC: Rf 0.62, 0.51 (酢酸エチル: 酢酸=19:1);

NMR:  $\delta$  7.1-7.0(m, 3H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.2-4.0(m, 1H), 3.8-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.28(s, 3H), 2.24(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H).

【0166】実施例2 (y)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-エトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化79】



【0167】低極性体:

TLC: Rf 0.49, 0.42 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.12(2H, d, J=8.8Hz), 6.85(2H, d, J=8.8Hz), 5.86-5.49(2H, m), 4.46-4.24(1H, m), 4.05-3.92(1H, m), 4.01(2H, q, J=7.0Hz), 3.85-3.10(3H, br), 3.40-2.20(10H, m), 3.22(2H, s), 1.95-1.80(2H, m), 1.41(3H, t, J=7.0Hz).

【0168】高極性体:

TLC: Rf 0.41, 0.30 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

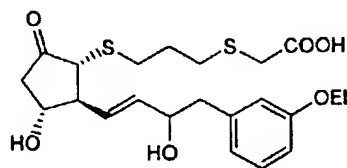
NMR:  $\delta$  7.12(2H, d, J=8.8Hz), 6.84(2H, d, J=8.8Hz), 5.87-5.54(2H, m), 4.46-4.32(1H, m), 4.40-3.65(4H, br), 4.01(2H, q, J=7.0Hz), 3.39-2.20(10H, m), 3.22(2H, s), 1.94-1.80(2H, m), 1.40(3H, t, J=7.0Hz).

【0169】実施例2 (z)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3

-エトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化80】



【0170】低極性体:

TLC: Rf 0.46, 0.36 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.27-7.18(1H, m), 6.80-6.76(3H, m), 5.85-5.45(2H, m), 4.60-4.00(4H, br), 4.07-3.90(1H, m), 4.03(2H, q, J=7.0Hz), 3.38-2.08(10H, m), 3.22(2H, s), 1.94-1.79(2H, m), 1.41(3H, t, J=7.0Hz).

【0171】高極性体:

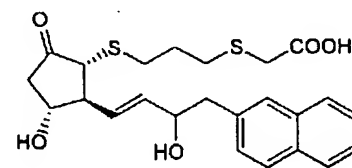
TLC: Rf 0.41, 0.31 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.27-7.17(1H, m), 6.80-6.76(3H, m), 5.87-5.53(2H, m), 4.80-4.40(4H, br), 4.14-4.00(1H, m), 4.02(2H, q, J=7.0Hz), 3.38-2.18(10H, m), 3.22(2H, s), 1.92-1.78(2H, m), 1.41(3H, t, J=7.0Hz).

【0172】実施例2 (aa)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-ナフチル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化81】



【0173】低極性体:

TLC: Rf 0.19, 0.14 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.88-7.30(7H, m), 5.96-5.44(2H, m), 4.64-3.82(2H, m), 3.40-2.00(15H, m), 2.00-1.74(2H, m).

【0174】高極性体:

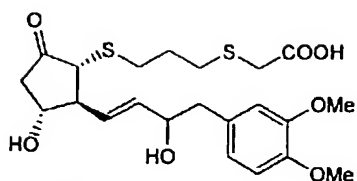
TLC: Rf 0.18, 0.13 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.87-7.28(7H, m), 5.96-5.46(2H, m), 4.66-3.88(2H, m), 3.60-2.10(15H, m), 1.92-1.70(2H, m).

【0175】実施例2 (bb)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3, 4-ジメトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化82】



【0176】低極性体：

TLC：Rf 0.20, 0.16 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  6.88-6.70(3H, m), 5.90-5.45(2H, m), 4.49-3.94(2H, m), 3.88(3H, s), 3.86(3H, s), 3.42-2.12(15H, m), 1.98-1.76(2H, m)。

【0177】高極性体：

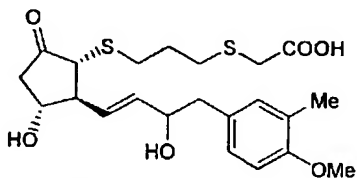
TLC：Rf 0.16, 0.11 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  6.88-6.72(3H, m), 5.93-5.58(2H, m), 4.54-4.00(2H, m), 3.88(3H, s), 3.86(3H, s), 3.60-2.16(15H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0178】実施例2 (cc)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化83】



【0179】低極性体：

TLC：Rf 0.50, 0.42 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  6.99(2H, m), 6.77(1H, d, J=9.0Hz), 5.88-5.48(2H, m), 4.34 および 3.98(2H, それぞれ m), 3.81(3H, s), 3.78(3H, br), 3.21(2H, s), 3.40-2.23(10H, m), 2.20(3H, s), 1.87(2H, m)。

高極性体：

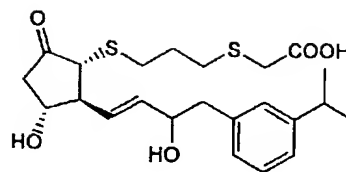
TLC：Rf 0.47, 0.32 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  6.99(2H, m), 6.76(1H, d, J=9.0Hz), 5.90-5.55(2H, m), 4.40 および 4.06(2H, それぞれ m), 4.03(3H, br), 3.81(3H, s), 3.21(2H, s), 3.41-2.27(10H, m), 2.20(3H, s), 1.88(2H, m)。

【0180】実施例2 (dd)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-イソプロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化84】



【0181】低極性体：

TLC：Rf 0.40, 0.30 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.3-4.2 および 4.0-3.9(m, 1H), 4.1-3.5(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 11H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.24(d, J=7Hz, 6H)。

【0182】高極性体：

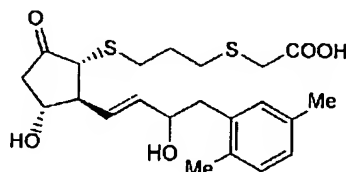
TLC：Rf 0.35, 0.25 (酢酸エチル：ヘキサン：酢酸＝15：5：1)；

NMR： $\delta$  7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.55-4.4 および 4.2-4.0(m, 2H), 4.2-3.8(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 11H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.24(d, J=7Hz, 6H)。

【0183】実施例2 (ee)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2, 5-ジメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化85】



【0184】低極性体：

TLC：Rf 0.39, 0.29 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  7.12-6.92(3H, m), 5.92-5.44(2H, m), 4.56-3.50(5H, m), 3.41-2.14(18H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0185】高極性体：

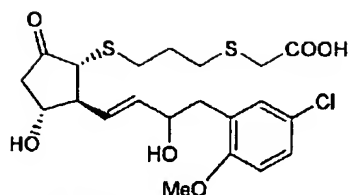
TLC：Rf 0.29, 0.19 (酢酸エチル：酢酸＝50：1)；

NMR： $\delta$  7.12-6.88(3H, m), 5.93-5.56(2H, m), 4.52-3.80(5H, m), 3.42-2.14(18H, m), 1.98-1.78(2H, m)。

【0186】実施例2 (ff)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(2-メトキシ-5-クロロフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化86】



【0187】低極性体:

TLC: Rf 0.52, 0.44 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);

NMR:  $\delta$  7.17(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.4Hz), 5.88-5.47(2H, m), 4.56-3.94(2H, m), 3.84(3H, s), 3.49(3H, br), 3.21(2H, s), 3.40-2.15(10H, m), 1.88(2H, m).

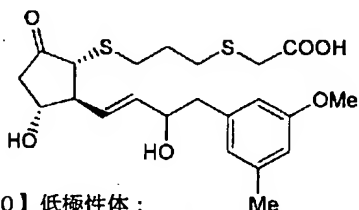
【0188】高極性体:

TLC: Rf 0.46, 0.34 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1); NMR:  $\delta$  7.17(2H, m), 6.82(1H, d, J=8.8Hz), 5.87-5.54(2H, m), 4.62-3.95(2H, m), 3.84(3H, s), 3.50(3H, br), 3.22(2H, s), 3.37-2.17(10H, m), 1.87(2H, m).

【0189】実施例2 (gg)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-メトキシ-3-メチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化87】



【0190】低極性体:

TLC: Rf 0.26, 0.18 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸 = 15 : 5 : 1);

NMR:  $\delta$  6.65-6.55(m, 3H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.4-4.3 および 4.05-3.9(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-2.6(br, 3H), 3.4-3.3 および 3.0-2.4(m, 10H), 2.32(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H).

【0191】高極性体:

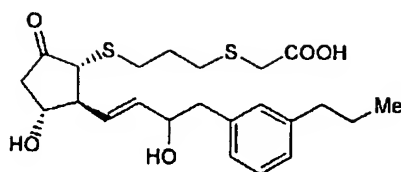
TLC: Rf 0.23, 0.11 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸 = 15 : 5 : 1);

NMR:  $\delta$  6.65-6.55(m, 3H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.5-4.3 および 4.1-4.0(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.7-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.32(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H).

【0192】実施例2 (hh)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロピルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化88】



【0193】低極性体:

TLC: Rf 0.70, 0.62 (酢酸エチル: 酢酸 = 20 : 1);

NMR:  $\delta$  7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.4(m, 1H), 4.3-4.2 および 4.0-3.9(m, 1H), 3.8-2.8(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 12H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.75-1.55(m, 2H), 0.94(t, J=7Hz, 3H).

【0194】高極性体:

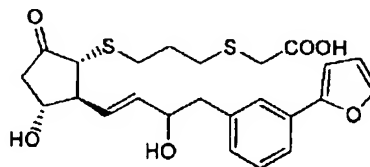
TLC: Rf 0.68, 0.58 (酢酸エチル: 酢酸 = 20 : 1);

NMR:  $\delta$  7.3-7.0(m, 4H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.55-4.3 および 4.1-4.0(m, 1H), 3.6-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 12H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.75-1.55(m, 2H), 0.94(t, J=7Hz, 3H).

【0195】実施例2 (ii)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-フリル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化89】



【0196】低極性体:

TLC: Rf 0.56, 0.49 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);

NMR:  $\delta$  7.55(2H, m), 7.47(1H, d, J=1.7Hz), 7.33(1H, m), 7.11(1H, m), 6.67(1H, d, J=3.3Hz), 6.48(1H, dd, J=3.3, 1.7Hz), 5.90-5.47(2H, m), 4.56-3.88(2H, m), 3.67(3H, br), 3.21(2H, s), 3.39-2.13(10H, m), 1.87(2H, m).

【0197】高極性体:

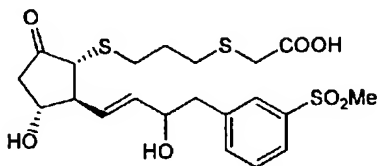
TLC: Rf 0.53, 0.44 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);

NMR:  $\delta$  7.54(2H, m), 7.47(1H, d, J=1.9Hz), 7.32(1H, t, J=7.9Hz), 7.10(1H, d, J=7.9Hz), 6.66(1H, d, J=3.4Hz), 6.47(1H, dd, J=3.4, 1.9Hz), 5.91-5.53(2H, m), 4.56-3.94(2H, m), 3.78(3H, br), 3.21(2H, s), 3.39-2.13(10H, m), 1.84(2H, m).

【0198】実施例2 (jj)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3

-メシルフェニル) -17, 18, 19, 20-テトラ  
 ノル-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸  
 【化90】



【0199】低極性体：

TLC: Rf 0.14, 0.20 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.87-7.75(2H, m), 7.66-7.50(2H, m), 5.86-5.55(2H, m), 4.42-3.99(2H, m), 3.70-2.10(10H, m), 3.23(2H, s), 3.12(3H, s), 1.92-1.77(2H, m)。

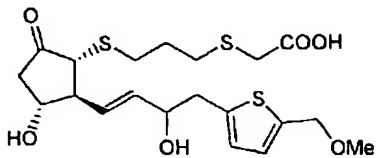
【0200】高極性体：

TLC: Rf 0.12, 0.18 (クロロホルム:メタノール:酢酸=90:10:1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.85-7.76(2H, m), 7.64-7.50(2H, m), 5.83-5.50(2H, m), 4.43-3.99(2H, m), 3.49-2.12(10H, m), 3.22(2H, s), 3.12(3H, s), 1.93-1.78(2H, m)。

【0201】 实施例2 (kk)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-メトキシメチルチオフェン-2-イル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジシアプロスト-13E-エン酸

【化9 1】



【0202】低極性体：

TLC: Rf 0.45, 0.36 (酢酸エチル: 酢酸 = 20 : 1);  
NMR:  $\delta$  6.85(d, J=3Hz, 1H), 6.74(d, J=3Hz, 1H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.55(s, 2H), 4.5-4.3 および 4.1-3.9(m, 2H), 4.2-3.5(br, 3H), 3.40(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.1-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

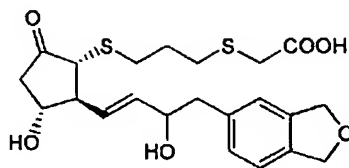
【0203】高極性体：

TLC: Rf 0.42, 0.29 (酢酸エチル: 酢酸 = 20 : 1);  
NMR:  $\delta$  6.85(d, J=3Hz, 1H), 6.74(d, J=3Hz, 1H), 5.9-5.6(m, 2H), 4.55(s, 2H), 4.55-4.35 および 4.1-3.9 (m, 2H), 4.3-3.5(br, 3H), 3.40(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.1-2.3(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0204】 实施例2 (11)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(5-  
-フタラニル)-17, 18, 19, 20-テトラノル

-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸  
 【化92】



【0205】低極性体：

TLC : Rf 0.32, 0.23 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) : δ 7.17(3H, m), 5.76(1H, dd, J=15, 5.6 Hz), 5.63(1H, dd, J=15, 7.1 Hz), 5.04(4H, s), 4.30 および 4.03(2H, それぞれ m), 3.22(2H, s), 3.52-2.16(10H, m), 1.84(2H, m)。

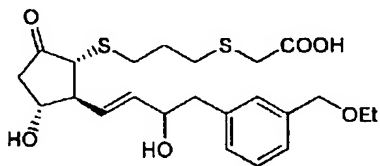
【0206】高極性体：

TLC: Rf 0.25, 0.14 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);  
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.16 (3H, m), 5.73 (1H, dd, J=15, 6.3 Hz), 5.58 (1H, dd, J=15, 7.6 Hz), 5.04 (4H, s), 4.30 および 4.04 (2H, それぞれ m), 3.21 (2H, s), 3.50-2.16 (10H, m), 1.82 (2H, m)。

【0207】 实施例2 (mm)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-エトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化93】



【0208】低極性体：

TLC: Rf 0.29, 0.23 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR:  $\delta$  7.36-7.10(4H, m), 5.86-5.30(2H, m), 4.56-3.37(9H, m), 3.37-2.10(12H, m), 1.98-1.76(2H, m), 1.25(3H, t, J=7.1Hz)。

【0209】高極性体：

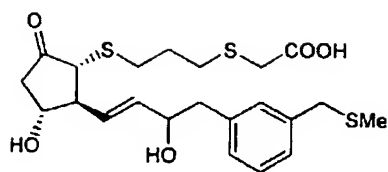
TLC: Rf 0.23, 0.14 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);  
NMR:  $\delta$  7.35-7.10(4H, m), 5.91-5.47(2H, m), 4.60-3.50(9H, m), 3.38-2.10(12H, m), 1.96-1.76(2H, m), 1.25(3H, t, J=6.9Hz)。

【0210】 实施例2 (nn)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチルチオメチルフエニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エ

ン酸

【化94】



【0211】低極性体:

TLC: Rf 0.31, 0.27 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);

NMR:  $\delta$  7.34-7.05 (4H, m), 5.88-5.45 (2H, m), 4.55-3.88 (2H, m), 3.88-2.10 (17H, m), 2.03 (3H, s), 1.98-1.78 (2H, m).

【0212】高極性体:

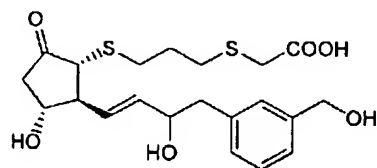
TLC: Rf 0.27, 0.19 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.05 (4H, m), 5.92-5.56 (2H, m), 4.58-3.96 (2H, m), 3.88-2.10 (17H, m), 2.04-2.02 (3H, m), 1.98-1.78 (2H, m).

【0213】実施例2 (oo)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ヒドロキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化95】



【0214】低極性体:

TLC: Rf 0.39, 0.33 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.32-7.09 (4H, m), 5.77 (1H, dd, J=16, 5.6 Hz), 5.60 (1H, dd, J=16, 7.6 Hz), 4.58 (2H, s), 4.28 および 4.02 (2H, それぞれ m), 3.22 (2H, s), 3.54-2.05 (10H, m), 1.84 (2H, m).

【0215】高極性体:

TLC: Rf 0.37, 0.30 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 90 : 10 : 1);

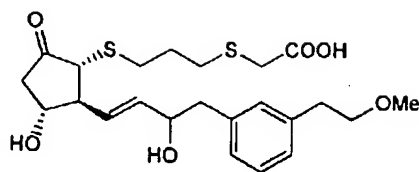
NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.31-7.09 (4H, m), 5.75 (1H, dd, J=15.6, 2 Hz), 5.59 (1H, dd, J=15.7, 3 Hz), 4.58 (2H, s), 4.32 および 4.02 (2H, それぞれ m), 3.22 (2H, s), 3.49-2.08 (10H, m), 1.82 (2H, m).

【0216】実施例2 (pp)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-メトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13

E-エン酸

【化96】



【0217】低極性体:

TLC: Rf 0.36, 0.25 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);

NMR:  $\delta$  7.30-7.00 (4H, m), 5.80 (1H, dd, J=15.4, 6.2 Hz), 5.66, 5.54 (1H, dd, J=15.4, 8.0 Hz), 5.30-4.50 (3H, br), 4.50-4.34 (1H, m), 4.30-3.87 (1H, m), 3.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.35 (3H, s), 3.21 (2H, s), 2.98-2.14 (12H, m), 1.93-1.80 (2H, m).

【0218】高極性体:

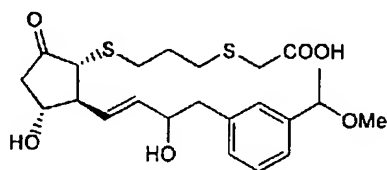
TLC: Rf 0.31, 0.17 (酢酸エチル: 酢酸 = 50 : 1);

NMR:  $\delta$  7.30-7.01 (4H, m), 5.80 (1H, dd, J=15.4, 5.8 Hz), 5.60 (1H, dd, J=15.4, 8.0 Hz), 5.50-4.60 (3H, br), 4.47-4.28 (1H, m), 4.06-3.96 (1H, m), 3.65 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.35 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.00-2.18 (12H, m), 1.93-1.80 (2H, m).

【0219】実施例2 (qq)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(1-メトキシエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化97】



【0220】低極性体:

TLC: Rf 0.50, 0.40 (酢酸エチル: 酢酸 = 20 : 1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.1 (m, 4H), 5.9-5.4 (m, 2H), 4.5-4.4 (m, 1H), 4.4-4.2 (m, 1H), 4.1-3.8 (m, 1H), 4.2-3.5 (br, 3H), 3.27 および 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.3 (m, 8H), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.45 (d, J=7 Hz, 3H).

【0221】高極性体:

TLC: Rf 0.43, 0.27 (酢酸エチル: 酢酸 = 20 : 1);

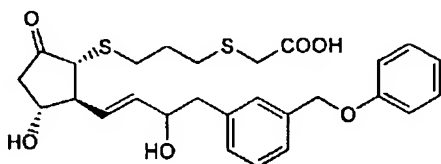
NMR:  $\delta$  7.35-7.1 (m, 4H), 5.9-5.5 (m, 2H), 4.65-4.45 (m, 1H), 4.4-4.25 (m, 1H), 4.1-3.9 (m, 1H), 4.2-3.4 (br, 3H), 3.27 および 3.26 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.4-3.3

および 3.05-2.3(m, 8H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.45(d, J=7H<sub>z</sub>, 3H)。

【0222】実施例2 (rr)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-フェニルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化98】



【0223】低極性体:

TLC: R<sub>f</sub> 0.55, 0.43 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.40-7.14(6H, m), 6.98(3H, m), 5.86-5.41(2H, m), 5.04(2H, s), 4.53-3.78(2H, m), 3.87(3H, br), 3.21(2H, s), 3.38-2.08(10H, m), 1.85(2H, m)。

【0224】高極性体:

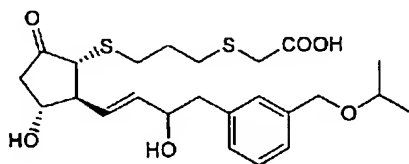
TLC: R<sub>f</sub> 0.49, 0.32 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.38-7.13(6H, m), 6.97(3H, m), 5.88-5.52(2H, m), 5.03(2H, s), 4.53-3.90(2H, m), 4.36(3H, br), 3.20(2H, s), 3.38-2.12(10H, m), 1.85(2H, m)。

【0225】実施例2 (ss)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-イソプロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化99】



【0226】低極性体:

TLC: R<sub>f</sub> 0.33, 0.24 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸=15:5:1);

NMR:  $\delta$  7.3-7.1(m, 4H), 5.85-5.3(m, 2H), 4.55-4.35(m, 3H), 4.25-4.1 および 3.9-3.7(m, 2H), 3.7-3.0(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.1-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.3-1.2(m, 6H)。

【0227】高極性体:

TLC: R<sub>f</sub> 0.29, 0.17 (酢酸エチル: ヘキサン: 酢酸=15:5:1);

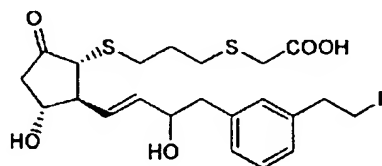
NMR:  $\delta$  7.3-7.1(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.6-4.4(m, 3H), 4.4-4.25 および 4.0-3.9(m, 1H), 3.85-3.65

(m, 1H), 3.6-3.2(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 10H), 2.0-1.8(m, 2H), 1.3-1.2(m, 6H)。

【0228】実施例2 (tt)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-フルオロエチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化100】



【0229】低極性体:

TLC: R<sub>f</sub> 0.60, 0.52 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.32-7.04(4H, m), 5.85-5.50(2H, m), 4.80-4.30(3H, br), 4.64(2H, dt, J=47.2, 6.4Hz), 4.50-4.38(1H, m), 4.35-3.89(1H, m), 3.21(2H, s), 3.10-2.15(12H, m), 1.95-1.79(2H, m)。

【0230】高極性体:

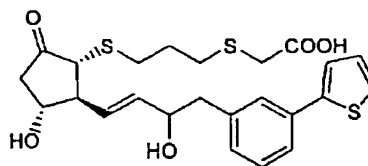
TLC: R<sub>f</sub> 0.55, 0.43 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.32-7.04(4H, m), 5.79(1H, dd, J=15.4, 6.2Hz), 5.59(1H, dd, J=15.4, 8.2Hz), 5.50-4.90(3H, br), 4.62(2H, dt, J=47.0, 6.4Hz), 4.47-4.29(1H, m), 4.10-3.96(1H, m), 3.21(2H, s), 3.07-2.20(12H, m), 1.92-1.79(2H, m)。

【0231】実施例2 (uu)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-チエニル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化101】



【0232】低極性体:

TLC: R<sub>f</sub> 0.37, 0.31 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.56-7.40(2H, m), 7.40-7.24(3H, m), 7.18-7.02(2H, m), 5.90-5.56(2H, m), 4.54-3.64(5H, m), 3.40-2.07(12H, m), 1.95-1.74(2H, m)。

【0233】高極性体:

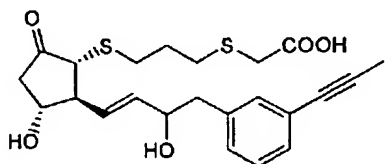
TLC: R<sub>f</sub> 0.35, 0.27 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR :  $\delta$  7.55-7.40(2H, m), 7.36-7.22(3H, m), 7.15-7.02(2H, m), 5.88-5.69(1H, m), 5.56(1H, dd,  $J=15.4$ Hz, 8.0Hz), 5.14-4.55(3H, br), 4.50-4.27(1H, m), 4.09-3.90(1H, m), 3.37-2.12(12H, m), 1.92-1.70(2H, m)。

【0234】実施例2 (vv)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(1-プロピニル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化102】



【0235】低極性体:

TLC : Rf 0.55, 0.45 (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.3-7.1(m, 4H), 5.85-5.4(m, 2H), 4.5-4.35(m, 1H), 4.35-4.2 および 4.05-3.9(m, 1H), 4.2-3.4(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.2(m, 10H), 2.04(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

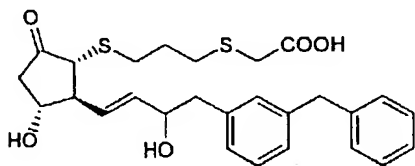
【0236】高極性体:

TLC : Rf 0.49, 0.36 (酢酸エチル : ヘキサン = 20 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.3-7.1(m, 4H), 5.9-5.5(m, 2H), 4.5-4.35 および 4.1-4.0(m, 2H), 3.9-3.2(br, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.0-2.3(m, 10H), 2.04(s, 3H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0237】実施例2 (ww)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ベンジルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化103】



【0238】低極性体:

TLC : Rf 0.59, 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.36-6.99(9H, m), 5.82-5.39(2H, m), 4.51-3.72(2H, m), 3.96(2H, s), 3.53(3H, br), 3.20(2H, s), 3.38-2.08(10H, m), 1.88(2H, m)。

【0239】高極性体:

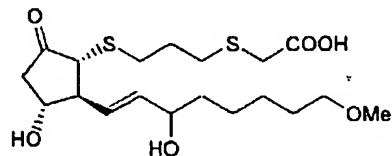
TLC : Rf 0.50, 0.36 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.34-6.99(9H, m), 5.84-5.49(2H, m), 4.82(3H, br), 4.39 および 3.97(2H, それぞれ m), 3.94(2H, s), 3.19(2H, s), 3.37-2.22(10H, m), 1.83(2H, m)。

【0240】実施例2 (xx)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-20-メトキシ-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化104】



【0241】低極性体:

TLC : Rf 0.31, 0.23 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  5.81(1H, dd,  $J=15.4, 5.4$ Hz), 5.67(1H, dd,  $J=15.4, 7.6$ Hz), 4.54-3.70(5H, brm), 3.42(2H, t,  $J=6.2$ Hz), 3.35(3H, s), 3.21(2H, s), 3.07-2.25(8H, m), 1.97-1.81(2H, m), 1.70-1.25(8H, m)。

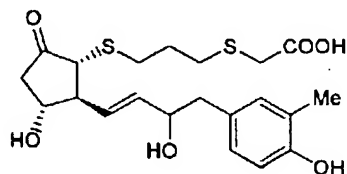
【0242】高極性体:

TLC : Rf 0.23, 0.13 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  6.00-5.20(5H, brm), 4.47-4.05(2H, m), 3.42(2H, t,  $J=6.4$ Hz), 3.35(3H, s), 3.22(2H, s), 3.05-2.20(8H, m), 1.97-1.81(2H, m), 1.75-1.25(8H, m)。

【0243】実施例2 (yy)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化105】



【0244】低極性体:

TLC : Rf 0.41, 0.33 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  6.88(2H, m), 6.64(1H, d,  $J=8.2$ Hz), 5.82-5.42(2H, m), 4.23 および 4.03(2H, それぞれ m), 3.22(2H, s), 3.56-2.17(10H, m), 2.15(3H, s), 1.86(2H, m)。

【0245】高極性体:

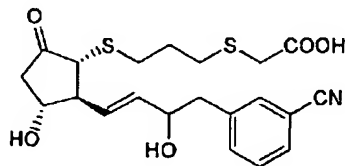
TLC : Rf 0.39, 0.22 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  6.88(2H, m), 6.64(1H, d,  $J=8.0$ Hz), 5.72(1H, dd,  $J=15.6, 2.2$ Hz), 5.56(1H, dd,  $J=15.7, 8.8$ Hz)。

z), 4.37-3.95(2H, m), 3.22(2H, s), 3.48-2.13(10H, m), 2.15(3H, s), 1.82(2H, m)。

【0246】実施例2 (zz)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-シアノフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化106】



【0247】低極性体：

TLC : Rf 0.50, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.6-7.4(m, 4H), 5.9-5.5(5(m, 2H), 4.45-4.3 および 4.1-3.95(m, 2H), 3.22(s, 2H), 3.45-3.4 および 3.0-2.3(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0248】高極性体：

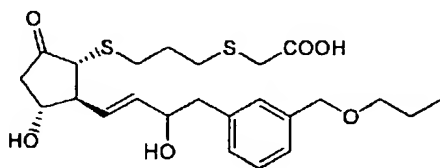
TLC : Rf 0.47, 0.33 (酢酸エチル : 酢酸 = 20 : 1) ;

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.6-7.4(m, 4H), 5.85-5.5(m, 2H), 4.45-4.3 および 4.1-3.95(m, 2H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.35 および 3.0-2.2(m, 13H), 2.0-1.8(m, 2H)。

【0249】実施例2 (aaa)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロピルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化107】



【0250】低極性体：

TLC : Rf 0.56, 0.46 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.37-7.09(4H, m), 5.84-5.32(2H, m), 5.20(3H, br), 4.47(2H, s), 4.57-3.76(2H, m), 3.50 および 3.48(2H, それぞれ t, J=7.0Hz および 6.8Hz), 3.21(2H, s), 3.38-2.12(10H, m), 1.86(2H, m), 1.64(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.4Hz)。

【0251】高極性体：

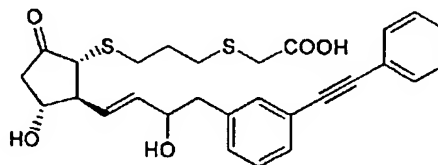
TLC : Rf 0.54, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.37-7.10(4H, m), 5.89-5.48(2H, m), 4.58-3.87(2H, m), 4.48(2H, s), 4.42(3H, br), 3.49 および 3.48(2H, それぞれ t, J=6.7Hz および 6.7Hz), 3.21(2H, s), 3.38-2.14(10H, m), 1.87(2H, m), 1.65(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.5Hz)。

【0252】実施例2 (bbb)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-フェニルエチニルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化108】



【0253】低極性体：

TLC : Rf 0.41, 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.64-7.12(9H, m), 5.90-5.45(2H, m), 4.56-3.62(5H, m), 3.44-2.10(12H, m), 1.97-1.74(2H, m)。

【0254】高極性体：

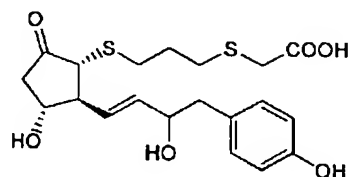
TLC : Rf 0.37, 0.33 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR :  $\delta$  7.60-7.11(9H, m), 5.89-5.67(1H, m), 5.57(1H, dd, J=15.4Hz, 8.0Hz), 4.94-4.30(4H, m), 4.12-3.93(1H, m), 3.42-2.12(12H, m), 1.95-1.72(2H, m)。

【0255】実施例2 (ccc)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化109】



【0256】低極性体：

TLC : Rf 0.53, 0.44 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.05(2H, d, J=8.0Hz), 6.70(2H, d, J=8.0Hz), 5.82-5.45(2H, m), 5.00-4.70(4H, br), 4.38-4.19(1H, m), 4.10-3.98(1H, m), 3.48-2.13(10H, m), 3.22(2H, s), 1.90-1.78(2H, m)。

【0257】高極性体：

TLC : Rf 0.50, 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;

NMR (CD<sub>3</sub>OD) :  $\delta$  7.05(2H, d, J=8.4Hz), 6.69(2H, d,

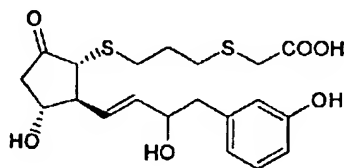


J=8.4Hz), 5.73(1H, dd, J=15.4, 6.2Hz), 5.56(1H, dd, J=15.4, 7.4Hz), 4.95-4.80(4H, br), 4.38-4.19(1H, m), 4.10-3.98(1H, m), 3.48-2.15(10H, m), 3.22(2H, s), 1.91-1.78(2H, m).

【0258】実施例2 (ddd)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化110】



【0259】低極性体:

TLC: Rf 0.32, 0.26 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.16-7.00(1H, m), 6.80-6.56(3H, m), 5.86-5.44(2H, m), 4.40-3.96(2H, m), 3.57-2.07(12H, m), 1.98-1.74(2H, m).

【0260】高極性体:

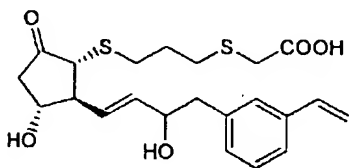
TLC: Rf 0.30, 0.24 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR (CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.15-7.02(1H, m), 6.78-6.56(3H, m), 5.74(1H, dd, J=15.4Hz, 5.8Hz), 5.67-5.51(1H, m), 4.38-4.23(1H, m), 4.11-3.95(1H, m), 3.50-2.06(12H, m), 1.97-1.72(2H, m).

【0261】実施例2 (eee)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-ビニルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化111】



【0262】低極性体:

TLC: Rf 0.34, 0.27 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.38-7.04(4H, m), 6.69(1H, dd, J=17.6Hz, 10.6Hz), 5.90-5.44(3H, m), 5.26(1H, d, J=10.6Hz), 5.20-4.52(3H, br), 4.52-3.86(2H, m), 3.40-2.08(12H, m), 1.98-1.76(2H, m).

【0263】高極性体:

TLC: Rf 0.29, 0.19 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

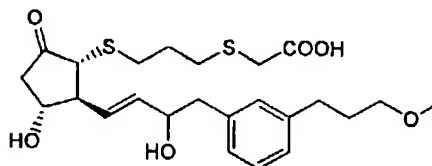
NMR:  $\delta$  7.37-7.05(4H, m), 6.68(1H, dd, J=17.8Hz, 1

0.8Hz), 5.92-5.50(3H, m), 5.44-4.70(4H, m), 4.54-3.92(2H, m), 3.40-2.10(12H, m), 1.96-1.74(2H, m).

【0264】実施例2 (fff)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-(3-メトキシプロピル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化112】



【0265】低極性体:

TLC: Rf 0.31, 0.27 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.30-6.98(4H, m), 5.88-5.46(2H, m), 5.20-4.50(3H, br), 4.50-3.88(2H, m), 3.42(2H, t, J=6.2Hz), 3.35(3H, s), 3.21(2H, s), 3.01-2.10(12H, m), 1.99-1.78(4H, m).

【0266】高極性体:

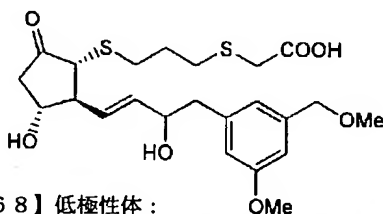
TLC: Rf 0.27, 0.21 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.30-6.97(4H, m), 5.90-5.68(1H, m), 5.60(1H, dd, J=15.4Hz, 8.0Hz), 5.50-5.00(3H, br), 4.52-4.28(1H, m), 4.13-3.94(1H, m), 3.42(2H, t, J=6.4Hz), 3.35(3H, s), 3.21(2H, s), 3.04-2.13(12H, m), 1.99-1.76(4H, m).

【0267】実施例2 (ggg)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシ-5-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化113】



【0268】低極性体:

TLC: Rf 0.45, 0.37 (酢酸エチル: 酢酸=20:1);

NMR:  $\delta$  6.76(3H, m), 5.85-5.36(2H, m), 4.46(3H, br), 4.42 および 4.40(2H, それぞれ s), 4.49-3.82(2H, m), 3.81(3H, s), 3.43 および 3.42(3H, それぞれ s), 3.21(2H, s), 3.38-2.12(10H, m), 1.87(2H, m).

【0269】高極性体:

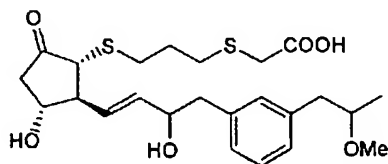
TLC: Rf 0.39, 0.26 (酢酸エチル: 酢酸=20:1);

1) ;  
NMR :  $\delta$  6.75(3H, m), 5.88-5.49(2H, m), 4.94(3H, br), 4.57-3.91(2H, m), 4.41(2H, s), 3.80(3H, s), 3.42 および 3.41(3H, それぞれs), 3.21(2H, s), 3.38-2.14(1 OH, m), 1.86(2H, m)。

【0270】実施例2 (hhh)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-(2-メトキシプロピル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化114】



【0271】低極性体:

TLC : Rf 0.31, 0.21 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.27-7.03(4H, m), 5.83-5.43(2H, m), 5.20-4.40(3H, br), 4.50-4.40(1H, m), 4.02-3.90(1H, m), 3.70-3.55(1H, m), 3.32(3H, s), 3.21(2H, s), 2.98-2.30(12 H, m), 2.00-1.80(2H, m), 1.17-1.13(3H, m)。

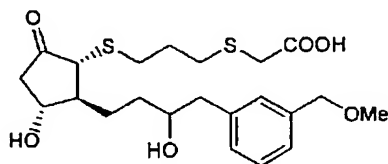
【0272】高極性体:

TLC : Rf 0.28, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.25-7.00(4H, m), 5.88-5.55(2H, m), 5.40-4.50(3H, br), 4.50-4.35(1H, m), 4.10-3.96(1H, m), 3.70-3.50(1H, m), 3.32(3H, s), 3.21(2H, s), 3.00-2.30(12 H, m), 1.95-1.80(2H, m), 1.17-1.13(3H, m)。

【0273】実施例2 (iii)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスタノ酸

【化115】



【0274】高極性体:

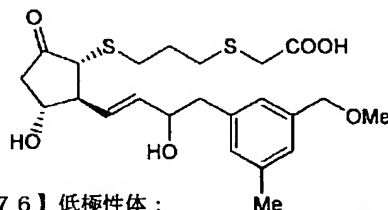
TLC : Rf 0.28 (酢酸エチル : 酢酸 = 19 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.35-7.1(m, 4H), 5.3-4.7(br, 3H), 4.43(s, 2H), 4.35-4.2 および 4.15-4.0(m, 1H), 4.0-3.9(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.4-3.3 および 3.1-2.4(m, 9H), 2.3-2.1(m, 1H), 2.05-1.65(m, 6H)。

【0275】実施例2 (jjj)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-

メチル-5-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化116】



【0276】低極性体:

TLC : Rf 0.40, 0.31 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.02-6.92(3H, brs), 5.81-5.10(5H, m), 4.43-4.32(3H, m), 3.94-3.80(1H, m), 3.41(3H, s), 3.21(2 H, s), 3.00-2.20(10H, m), 2.33(3H, s), 1.95-1.79(2H, m)。

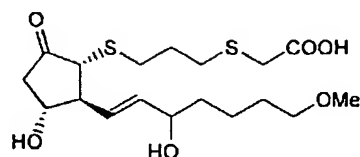
【0277】高極性体:

TLC : Rf 0.23, 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  7.02-6.92(3H, brs), 5.81(1H, dd, J=15.8, 5.8Hz), 5.56(1H, dd, J=15.8, 7.8Hz), 5.50-4.70(3H, br), 4.53-4.28(1H, m), 4.40(2H, s), 4.03-3.91(1H, m), 3.41(3H, s), 3.21(2H, s), 2.99-2.30(10H, m), 2.33(3H, s), 1.93-1.79(2H, m)。

【0278】実施例2 (kkk)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-19-メトキシ-20-ノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化117】



【0279】低極性体:

TLC : Rf 0.30, 0.25 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  5.87-5.58(2H, m), 4.52-4.04(2H, m), 4.04-3.60(3H, br), 3.48-3.38(2H, m), 3.34(3H, s), 3.21(2H, s), 3.08-2.18(8H, m), 2.00-1.80(2H, m), 1.80-1.30(6 H, m)。

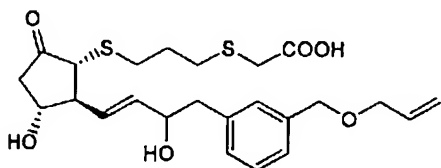
【0280】高極性体:

TLC : Rf 0.25, 0.16 (酢酸エチル : 酢酸 = 10 : 1) ;  
NMR :  $\delta$  5.86-5.57(2H, m), 5.57-5.20(3H, br), 4.54-4.02(2H, m), 3.54-3.38(2H, m), 3.35(3H, s), 3.30-2.16(10H, m), 1.98-1.78(2H, m), 1.73-1.34(6H, m)。

【0281】実施例2 (lll)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-[3-(2-プロペニルオキシメチル)フェニル]-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化118】



【0282】低極性体:

TLC: Rf 0.40, 0.34 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.10(4H, m), 6.08-5.10(8H, m), 4.60-3.72(6H, m), 3.40-2.10(12H, m), 1.96-1.74(2H, m).

【0283】高極性体:

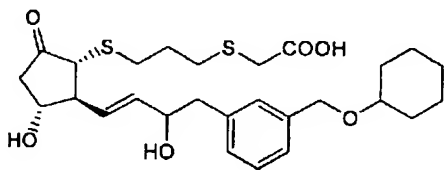
TLC: Rf 0.32, 0.21 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.37-7.09(4H, m), 6.07-5.18(8H, m), 4.62-3.86(6H, m), 3.40-2.12(12H, m), 1.96-1.74(2H, m).

【0284】実施例2 (mmm)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-シクロヘキシルオキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化119】



【0285】低極性体:

TLC: Rf 0.59, 0.53 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.08(4H, m), 5.86-5.28(2H, m), 4.60-3.70(7H, m), 3.50-3.28(1H, m), 3.20(2H, s), 3.15-2.10(10H, m), 2.10-1.04(12H, m).

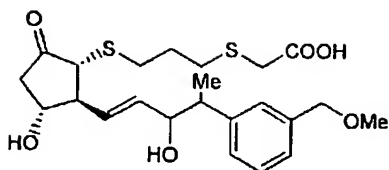
【0286】高極性体:

TLC: Rf 0.40 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);  
NMR:  $\delta$  7.34-7.08(4H, m), 5.90-5.46(2H, m), 5.10-4.60(3H, br), 4.60-3.70(4H, m), 3.50-3.28(1H, m), 3.20(2H, s), 3.14-2.24(10H, m), 2.10-1.10(12H, m).

【0287】実施例2 (nnn)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-メチル-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化120】



【0288】低極性体:

TLC: Rf 0.38, 0.31 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.13(4H, m), 5.66-5.46(1H, m), 5.28(1H, dd, J=15.4, 8.6Hz), 5.00-4.30(3H, br), 4.42(2H, s), 4.27-3.97(1H, m), 3.80-3.55(1H, m), 3.44(3H, s), 3.21(2H, s), 2.95-1.77(11H, m), 1.41(3H, d, J=7.0Hz).

【0289】高極性体:

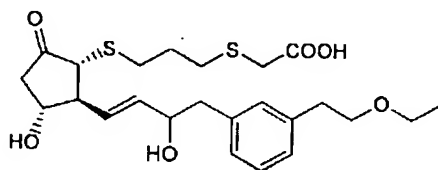
TLC: Rf 0.36, 0.22 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.35-7.13(4H, m), 6.00-5.20(5H, m), 4.50-3.72(4H, m), 3.42(3H, s), 3.20(2H, s), 3.02-2.23(9H, m), 1.92-1.78(2H, m), 1.37-1.25(3H, m).

【0290】実施例2 (ooo)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-(2-エトキシエチル)フェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

【化121】



【0291】低極性体:

TLC: Rf 0.38, 0.27 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

NMR:  $\delta$  7.27-7.03(4H, m), 5.90-5.49(2H, m), 5.20-4.40(3H, br), 4.48-4.38(1H, m), 4.30-3.85(1H, m), 3.68(2H, t, J=7.0Hz), 3.53(2H, q, J=7.0Hz), 3.21(2H, s), 2.97-2.15(12H, m), 1.97-1.80(2H, m), 1.20(3H, t, J=7.0Hz).

【0292】高極性体:

TLC: Rf 0.35, 0.22 (酢酸エチル: 酢酸=50:1);

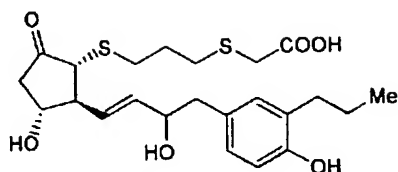
NMR:  $\delta$  7.27-7.03(4H, m), 5.86-5.54(2H, m), 5.20-4.40(3H, br), 4.50-3.93(2H, m), 3.67(2H, t, J=7.0Hz), 3.53(2H, q, J=7.0Hz), 3.21(2H, s), 3.00-2.20(12H, m), 1.97-1.80(2H, m), 1.19(3H, t, J=7.0Hz).

【0293】実施例2 (ppp)

11 $\alpha$ , 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13E-エン酸

# 3 E-エン酸

【化122】



【0294】低極性体：

TLC：Rf 0.42, 0.34 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 6.95-6.81(2H, m), 6.65(1H, d, J=8.0Hz), 5.82-5.43(2H, m), 4.30-3.98(2H, m), 3.55-2.18(12H, m), 3.22(2H, s), 1.95-1.79(2H, m), 1.70-1.48(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.2Hz)。

【0295】高極性体：

TLC：Rf 0.37, 0.24 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

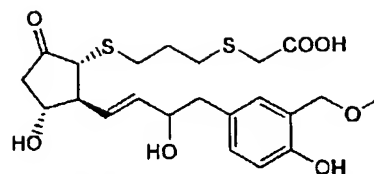
NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 6.93-6.81(2H, m), 6.65(1H, d, J=8.2Hz), 5.73(1H, dd, J=15.4, 6.2Hz), 5.57(1H, dd, J=15.4, 7.4Hz), 4.36-3.97(2H, m), 3.47-2.10(12H, m), 3.22(2H, s), 1.88-1.77(2H, m), 1.68-1.49(2H, m), 0.94(3H, t, J=7.4Hz)。

【0296】実施例2 (qqq)

11α, 15-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチル-4-ヒドロキシフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸

【化123】

・11α, 15α-ジヒドロキシ-9-オキソ-16-(3-メトキシメチルフェニル)-17, 18, 19, 20-テトラノール-3, 7-ジチアプロスト-13 E-エン酸 (3mg) のエタノール溶液	10ml
・ステアリン酸マグネシウム	100mg
・二酸化珪素	20mg
・タルク	10mg
・線維素グリコール酸カルシウム	200mg
・微結晶セルロース	5.0g



【0297】低極性体：

TLC：Rf 0.31, 0.24 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 7.12-7.06(m, 1H), 6.99-6.96(m, 1H), 6.71(d, J=8.1Hz, 1H), 5.81-5.46(m, 2H), 4.47(s, 2H), 4.30-4.18(m, 1H), 4.14-3.92(m, 1H), 3.53-3.48 & 3.07-3.01(m, 1H), 3.39(s, 3H), 3.22(s, 2H), 3.00-2.09(m, 9H), 1.93-1.76(m, 2H)。

【0298】高極性体：

TLC：Rf 0.26, 0.20 (酢酸エチル：酢酸=50：1)；

NMR (CD<sub>3</sub>OD)：δ 7.09(s, 1H), 7.04-6.93(m, 1H), 6.70(d, J=8.1 Hz, 1H), 5.72(dd, J=15.3 Hz, 6.3 Hz, 1H), 5.56(dd, J=15.3 Hz, 8.1 Hz, 1H), 4.46(s, 2H), 4.35-4.19(m, 1H), 4.15-3.96(m, 1H), 3.48-3.43 & 3.08-3.02(m, 1H), 3.38(s, 3H), 3.21(s, 2H), 3.01-2.10(m, 9H), 1.93-1.73(m, 2H)。

【0299】

【製剤例】以下の各成分を常法により混合し、乾燥後、微結晶セルロースを加え、全量を10gとし、均一になるまで良く混合した後、常法により打錠し、1錠中に30μgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 P 9/12		A 6 1 K 31/00	6 0 9 J
13/12			6 1 3 G
19/08			6 1 9 D
25/28			6 2 6 N
25/20			6 2 6 H
37/02			6 3 7 A
43/00			6 4 3 E
A 6 1 K 31/557		31/557	

31/559

C O 7 D 307/42

307/87

333/22

6 0 5

C O 7 D 307/42

307/87

333/22

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**